

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

УЧЕБНИК

Под редакцией
профессора Н.Н. Зайко,
профессора Ю.В. Быця,
профессора Н.В. Крышталя

МЕДИЦИНА

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Быць Юрий Викторович — член-корреспондент НАПН Украины, доктор медицинских наук, профессор

Бутенко Геннадий Михайлович — академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, член-корреспондент АМН России, доктор медицинских наук, профессор, директор ГУ “Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины”

Гоженко Анатолий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, директор ГУ “Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины”, в 2011 г. — заведующий кафедрой патофизиологии Одесского государственного медицинского университета

Горбань Владислав Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий дисциплины патофизиологии кафедры фармакологии Медицинского университета Украинской ассоциации народной медицины

Данилова Людмила Яковлевна — доктор медицинских наук, профессор

Досенко Виктор Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела общей и молекулярной патофизиологии Института физиологии имени А.А. Богомольца НАН Украины

Зайко Николай Никифорович — член-корреспондент АМН СССР, доктор медицинских наук, профессор

Заярная Лариса Павловна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца

Крышталь Николай Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца

Кубышкин Анатолий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Крымского государственного медицинского университета имени С.И. Георгиевского

Мыслицкий Валентин Францевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии Буковинского государственного медицинского университета

Михнев Владимир Анатольевич — член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца

Попова Лариса Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры валеологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Потоцкая Ирина Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца

Резников Александр Григорьевич — академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом эндокринологии, репродукции и адаптации ГУ “Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины”

Репецкая Анна Григорьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца

Симеонова Наталия Константиновна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца

Сукманский Олег Иванович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель курса патофизиологии Одесского государственного аграрного университета

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

УЧЕБНИК

Под редакцией
профессора Н.Н. Зайко,
профессора Ю.В. Быця,
профессора Н.В. Крышталя

РЕКОМЕНДОВАНО

Министерством здравоохранения Украины
как базовый учебник для студентов высших
медицинских учебных заведений
IV уровня аккредитации

УТВЕРЖДЕНО

Министерством образования и науки Украины
как учебник для студентов высших
медицинских учебных заведений

Киев
ВСИ «Медицина»
2015

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

УДК 616-092 (075.8)

ББК 52.5я73

П20

*Затверджено Міністерством освіти і науки України
як підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів
(лист № 1.4/18-Г-1816 від 24.10.2007)*

*Издано в соответствии с Указом Министерства здравоохранения Украины
№ 502 от 22.06.2010 г. как национальный учебник для студентов высших
медицинских учебных заведений IV уровня аккредитации*

А в т о р ы :

Ю.В. Быць, Г.М. Бутенко, А.И. Гоженко, В.А. Горбань, Л.Я. Данилова, В.Е. Досенко, **Н.Н. Зайко**, Л.П. Заярная, Н.В. Крышталь, А.В. Кубышкин, В.Ф. Мыслицкий, В.А. Михнев, Л.А. Попова, И.И. Потоцкая, А.Г. Резников, А.Г. Репецкая, Н.К. Симеонова, О.И. Сукманский

Р е ц е н з е н т ы :

А.А. Мойбенко — академик НАН Украины, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом общей и молекулярной патофизиологии Института физиологии имени А.А. Богомольца НАН Украины;

Ю.М. Колесник — заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии Запорожского государственного медицинского университета;

М.С. Регада — заслуженный работник образования Украины, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Львовского национального медицинского университета имени Данилы Галицкого

Патофизиология : учебник / Ю.В. Быць, Г.М. Бутенко, А.И. Гоженко и др. ; под ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Быця, Н.В. Крышталя. — К. : ВСИ “Медицина”, 2015. — 744 с. + 4 с. цветн. вкл.

П20

ISBN 978-617-505-372-0

Учебник подготовлен авторским коллективом сотрудников высших учебных заведений и академических научно-исследовательских учреждений Украины, являющихся признанными специалистами по различным вопросам патофизиологии, что дает основание считать этот базовый учебник национальным.

По сравнению с предыдущими изданиями учебника на русском языке существенно переработаны такие главы, как “Патогенное действие на организм факторов окружающей среды”, “Роль наследственности, конституции и возрастных изменений в патологии”, “Нарушение углеводного обмена”, “Нарушение жирового обмена”, “Нарушение кислотно-основного состояния”, “Нарушение водно-электролитного обмена”, “Воспаление”, “Патологическая физиология иммунитета”, “Аллергия”, “Опухоли”, “Патологическая физиология расстройств кровообращения, связанных с нарушением функции сосудов”, “Патологическая физиология почек”. Заново написаны главы “Патологическая физиология клетки”, “Патологическая физиология обмена микроэлементов”, “Патологическая физиология обмена витаминов”, “Патологическая физиология экстремальных состояний”.

Для студентов высших медицинских учебных заведений IV уровня аккредитации. Учебник может быть полезен для преподавателей и врачей всех специальностей.

УДК 616-092 (075.8)

ББК 52.5я73

© Ю.В. Быць, Г.М. Бутенко, А.И. Гоженко, В.А. Горбань, Л.Я. Данилова, В.Е. Досенко, Н.Н. Зайко, Л.П. Заярная, Н.В. Крышталь, А.В. Кубышкин, В.Ф. Мыслицкий, В.А. Михнев, Л.А. Попова, И.И. Потоцкая, А.Г. Резников, А.Г. Репецкая, Н.К. Симеонова, О.И. Сукманский, 2015

ISBN 978-617-505-372-0

© ВСИ “Медицина”, оформление, 2015

Содержание

Список сокращений	11
Предисловие	14
Вступление (д-р мед. наук, проф. <i>Н.Н. Зайко</i>)	15
Предмет и задачи патологической физиологии	15
Связь патологической физиологии с другими медицинскими науками, ее значение для клинических дисциплин	16
Эксперимент как основной метод патологической физиологии	17
Исторический очерк развития патологической физиологии (д-р мед. наук, проф. <i>Н.Н. Зайко</i> , д-р мед. наук, проф. <i>Ю.В. Быць</i> , д-р мед. наук, проф. <i>В.Ф. Мыслицкий</i>)	20

Часть первая ОБЩАЯ НОЗОЛОГИЯ

Глава I. Общее учение о болезни (д-р мед. наук, проф. <i>Н.Н. Зайко</i>).....	29
Здоровье	29
Болезнь	30
Принципы классификации болезней	32
Патологическая реакция, патологический процесс, патологическое состояние.....	33
Типические патологические процессы.....	34
Основные периоды (стадии) развития болезни.....	34
Глава II. Учение об этиологии и патогенезе (д-р мед. наук, проф. <i>Н.Н. Зайко</i>)	39
Этиология.....	39
Условия возникновения болезни.....	43
Патогенез.....	44
Причинно-следственная связь	46
Общее и местное	46
Структура и функция.....	46
Неспецифическое и специфическое.....	47
Адаптация и компенсация.....	48
Реактивность и ее роль в патологии (д-р мед. наук, проф. <i>Л.Я. Данилова</i>).....	49
Виды резистентности. Взаимосвязь с реактивностью.....	51
Глава III. Патогенное действие на организм факторов окружающей среды (канд. мед. наук, доц. <i>Н.К. Симеонова</i>)	53
Механическая травма	53
Термическая травма	53
Баротравма	57
Лучевая травма.....	59

Этиология.....	59
Патогенез	61
Острая лучевая болезнь	67
Хроническая лучевая болезнь	68
Электрическая травма.....	69
Патогенное действие факторов космического полета	70
Патогенное действие химических факторов (канд. мед. наук, доц. <i>А.Г. Репецкая</i>)	71
Глава IV. Роль наследственности, конституции и возрастных изменений в патологии (канд. мед. наук, доц. <i>Н.К. Симеонова</i>)	79
Генетически детерминированные болезни	80
Классификация.....	80
Этиология.....	80
Патогенез	81
Молекулярно-генетические (наследственные) болезни	84
Хромосомные болезни	89
Наследственная предрасположенность к болезням	91
Генетическое обследование больного	91
Принципы лечения и профилактики.....	95
Роль конституции в патологии	96
Диатез.....	100
Патологическая физиология внутриутробного развития (д-р мед. наук, проф. <i>Л.А. Попова</i>)	102
Старение (д-р мед. наук, проф. <i>Г.М. Бутенко</i>).....	105
Изменения в организме при старении	108
Старение и болезни.....	114
Причины и механизмы старения.....	116
Пути воздействия на старение	118

Часть вторая
ОБЩАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТОК.
ТИПИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Глава V. Патологическая физиология клетки (д-р мед. наук, проф. <i>Г.М. Бутенко</i>).....	120
Нарушение функций клеток.....	120
Нарушение процессов обмена и взаимодействия с окружающей средой.....	121
Нарушение энергетического обеспечения клетки	122
Нарушение сохранения и передачи генетической информации	124
Нарушение процессов синтеза.....	126
Нарушение процессов распада.....	127
Повреждение клетки и ее гибель.....	128
Глава VI. Нарушение энергетического обмена (д-р мед. наук, проф. <i>Л.Я. Данилова</i>)	131
Глава VII. Нарушение углеводного обмена (д-р мед. наук, проф. <i>Л.Я. Данилова</i> , д-р мед. наук, проф. <i>Н.В. Крыштал</i>).....	134
Углеводный обмен и его регуляция.....	134
Патология углеводного обмена	136

Сахарный диабет	141
Сахарный диабет 1-го типа	143
Сахарный диабет 2-го типа	148
Глава VIII. Нарушение жирового обмена	
(д-р мед. наук, проф. <i>Л.Я. Данилова</i> , д-р мед. наук, проф. <i>Н.В. Крышталь</i>).....	152
Нарушение всасывания и выделения жиров	152
Нарушение транспорта и депонирования жиров	153
Жировая инфильтрация и жировая дистрофия.....	154
Нарушение промежуточного жирового обмена.....	155
Нарушение обмена жиров в жировой ткани	155
Ожирение	157
Похудение	162
Липидоз.....	163
Глава IX. Нарушение белкового обмена	
(д-р мед. наук, проф. <i>Л.А. Попова</i> , д-р мед. наук, проф. <i>В.Е. Досенко</i>)	164
Нарушение обмена аминокислот.....	164
Наследственные нарушения обмена некоторых аминокислот	165
Нарушение конечных этапов белкового обмена	168
Нарушение белкового состава крови.....	168
Нарушение метаболизма нуклеиновых оснований	169
Глава X. Нарушение кислотно-основного состояния	
(д-р мед. наук, проф. <i>Н.В. Крышталь</i> , д-р мед. наук, проф. <i>Л.А. Попова</i>).....	171
Этиология, патогенез и формы нарушения КОС.....	173
Механизмы влияния нарушений КОС на организм.....	176
Механизмы компенсации нарушений КОС	177
Глава XI. Нарушение водно-электролитного обмена (д-р мед. наук, проф. <i>Н.В. Крышталь</i> , д-р мед. наук, проф. <i>О.И. Сукманский</i>)	182
Виды, причины и последствия нарушений водно-электролитного обмена	186
Обмен электролитов и его нарушение	193
Остеопороз.....	201
Глава XII. Патологическая физиология обмена микроэлементов	
(д-р мед. наук, проф. <i>Н.В. Крышталь</i>)	202
Обмен железа и его нарушение.....	203
Обмен меди и его нарушение.....	207
Обмен цинка и его нарушение.....	211
Обмен марганца и его нарушение	213
Обмен хрома и его нарушение	215
Обмен ванадия и его нарушение	216
Обмен молибдена и его нарушение.....	217
Обмен селена и его нарушение.....	218
Обмен йода и его нарушение	222
Обмен фтора и его нарушение	224
Глава XIII. Патологическая физиология обмена витаминов	
(д-р мед. наук, проф. <i>Н.В. Крышталь</i>)	227
Классификация и общая характеристика витаминов в организме человека.....	227

Источники поступления витаминов и их метаболизм в организме	232
Основные причины развития витаминной недостаточности	234
Недостаточность антиневротического витамина В ₁	237
Недостаточность рибофлавина	238
Недостаточность антипеллагрического витамина РР	238
Недостаточность антидерматического витамина В ₆	239
Недостаточность фолиевой кислоты	240
Недостаточность антианемического витамина В ₁₂	241
Недостаточность антицинготного витамина С	242
Недостаточность биотина	243
Недостаточность рутина	244
Недостаточность антиксерофтальмического витамина А	244
Недостаточность антирахитического витамина D	245
Недостаточность витамина Е	247
Недостаточность витамина F	248
Недостаточность антигеморрагического витамина К	249
Гипервитаминозы	249

Часть третья
ТИПИЧЕСКИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Глава XIV. Патологическая физиология периферического кровообращения (д-р мед. наук, проф. Ю.В. Быць, д-р мед. наук, проф. А.В. Кубышкин)	251
Артериальная гиперемия	255
Венозная гиперемия	260
Ишемия	262
Стаз	267
Тромбоз	268
Эмболия	272
Глава XV. Нарушение микроциркуляции (д-р мед. наук, проф. Ю.В. Быць, д-р мед. наук, проф. А.В. Кубышкин)	278
Внутрисосудистые механизмы нарушения микроциркуляции	279
Внесосудистые механизмы нарушения микроциркуляции	283
Глава XVI. Воспаление (д-р мед. наук, проф. Н.Н. Зайко, д-р мед. наук, проф. Н.В. Крышталёв)	286
Экспериментальные модели воспаления	287
Этиология	288
Патогенез	289
Альтерация	291
Клетки и медиаторы воспаления	294
Сосудистые реакции при воспалении	304
Экссудация	305
Эмиграция лейкоцитов	306
Фагоцитоз	312
Пролиферация и репарация	315
Классификация	320
Формирование общей теории развития воспаления	321
Значение воспаления для организма	322

Глава XVII. Патологическая физиология иммунитета (д-р мед. наук, проф. <i>В.А. Горбань</i>)	324
Основные функции и структура иммунной системы.....	324
Экспериментальные модели гипofункции иммунной системы.....	330
Иммунодефицитные заболевания.....	331
Иммунодепрессивные заболевания	337
Нарушение деятельности систем, функционально связанных с иммунной системой	339
Патогенное действие инфекционных факторов (д-р мед. наук, проф. <i>В.Е. Досенко</i>)	342
Системные проявления инфекционного процесса	351
Глава XVIII. Аллергия (д-р мед. наук, проф. <i>В.А. Горбань</i>).....	353
Этиология.....	353
Патогенез.....	355
Иммунологическая стадия аллергических реакций и их классификация.....	355
Патохимическая стадия аллергических реакций	361
Патофизиологическая стадия аллергических реакций	364
Механизмы формирования аллергических реакций	364
Аутоаллергические заболевания.....	366
Ложная аллергия (парааллергия, гетероаллергия).....	368
Предупреждение аллергии. Десенсибилизация	370
Глава XIX. Лихорадка (д-р мед. наук, проф. <i>Н.Н. Зайко</i>).....	371
Этиология.....	371
Патогенез. Роль центров терморегуляции в развитии лихорадки.....	372
Стадии лихорадки	377
Типы температурных кривых	379
Гипертермия и ее отличие от лихорадки	381
Изменения в органах и системах при лихорадке	382
Значение лихорадки	383
Глава XX. Опухоли (д-р мед. наук, проф. <i>В.А. Горбань</i>)	385
Экспериментальные модели опухолей	386
Особенности опухолевой ткани	387
Этиология.....	392
Патогенез.....	397
Влияние опухоли на организм	406
Роль организма в опухолевом процессе	407
Принципы лечения опухолей.....	409
Глава XXI. Голодание (д-р мед. наук, проф. <i>Л.Я. Данилова</i>).....	410
Полное голодание.....	411
Неполное голодание.....	416
Частичное голодание.....	417
Глава XXII. Гипоксия (канд. мед. наук, доц. <i>Н.К. Симеонова</i>).....	419
Этиология.....	419
Патогенез.....	421
Компенсаторно-приспособительные реакции	421
Экстренные компенсаторно-приспособительные реакции	421

Отсроченные компенсаторно-приспособительные реакции	423
Адаптация.....	425
Патологические изменения при гипоксии.....	425
Принципы лечения и профилактики гипоксии	428

Часть четвертая
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

Глава XXIII. Патологическая физиология системы крови

(канд. мед. наук, доц. <i>И.И. Потоцкая</i>)	430
Общая характеристика патологических изменений в системе крови.....	430
Нарушение общего объема крови.....	431
Кровопотеря.....	432
Патологические изменения эритроцитов.....	434
Эритроцитоз.....	436
Анемия	438
Патологические изменения лейкоцитов	451
Нарушение лейкопоэза.....	451
Количественные изменения лейкоцитов в крови	453
Качественные изменения лейкоцитов в крови	457
Гемобластоз. Лейкоз	461
Нарушение гемостаза	468
Геморрагические синдромы	468
Тромботические синдромы	473

Глава XXIV. Патологическая физиология расстройств системного кровообращения, обусловленных нарушением функции сердца

(д-р мед. наук, проф. <i>Г.М. Бутенко</i>)	477
Сердечная недостаточность	478
Сердечная недостаточность, вызванная перегрузкой. Механизмы компенсации.....	479
Сердечная недостаточность при повреждении миокарда.....	488
Нарушения сердечного ритма	496
Недостаточность кровообращения при нарушении притока крови к сердцу	503

Глава XXV. Патологическая физиология расстройств кровообращения, связанных с нарушением функции сосудов

(д-р мед. наук, проф. <i>Ю.В. Быць</i> , д-р мед. наук, проф. <i>Н.В. Крышталь</i>).....	504
Патологические изменения в сосудах компенсирующего типа. Атеросклероз	506
Экспериментальные модели атеросклероза	507
Этиология.....	508
Патогенез	514
Патологическая физиология сосудов резистивного типа	518
Артериальная гипертензия	518
Легочная гипертензия	530
Артериальная гипотензия	532

Глава XXVI. Патологическая физиология экстремальных состояний

(канд. мед. наук, доц. <i>Л.П. Заярная</i>)	533
Шок	533
Этиология.....	533

Патогенез	534
Особенности развития различных видов шока	547
Коллапс	555
Глава XXVII. Патологическая физиология внешнего дыхания	
(д-р мед. наук, проф. <i>В.А. Михнев</i>)	559
Нарушение альвеолярной вентиляции	559
Дисрегуляторная вентиляционная дыхательная недостаточность	560
Обструктивная вентиляционная дыхательная недостаточность	566
Рестриктивная вентиляционная дыхательная недостаточность.....	568
Изменение показателей внешнего дыхания при обструктивных и рестриктивных процессах.....	571
Нарушение диффузии газов в легких	572
Уменьшение общего кровотока в легких	574
Нарушение общего и регионарного вентиляционно-перфузионного соотношения в легких.....	575
Влияние дыхательной недостаточности на организм	577
Нарушение нереспираторных функций легких	580
Глава XXVIII. Патологическая физиология пищеварения	
(д-р мед. наук, проф. <i>О.И. Сукманский</i>)	583
Нарушение аппетита	583
Нарушение пищеварения в полости рта	584
Нарушение жевания.....	584
Кариес зубов	584
Пародонтит	585
Нарушение функции слюнных желез.....	586
Нарушение глотания.....	587
Нарушение пищеварения в желудке.....	588
Нарушение секреции в желудке	588
Нарушение моторики желудка.....	590
Пептическая язва	591
Нарушение кишечного пищеварения.....	595
Нарушения полостного пищеварения, связанные с расстройством выделения желчи и панкреатического сока.....	596
Панкреатит.....	597
Нарушение мембранного пищеварения	598
Нарушение всасывания в кишечнике	599
Нарушение моторики кишечника	600
Кишечная непроходимость	601
Кишечная аутоинтоксикация.....	602
Нарушение синтеза гормонов пищеварительной системы	603
Раздел XXIX. Патологическая физиология печени	
(канд. мед. наук, доц. <i>И.И. Потоцкая</i>)	606
Общая характеристика патологических процессов в печени	606
Печеночная недостаточность	608
Нарушение метаболической функции печени	610
Нарушение защитной функции печени	614
Нарушение желчеобразующей и желчевыделительной функций печени	617

Нарушение гемодинамической функции печени.....	626
Нарушение кроветворной функции печени	627
Глава XXX. Патологическая физиология почек (д-р мед. наук, проф. <i>Ю.В. Быць</i> , д-р мед. наук, проф. <i>А.И. Гоженко</i> , д-р мед. наук, проф. <i>Н.В. Крышталь</i>)	629
Нарушение основных функций почек и почечных процессов	630
Нарушение процесса клубочковой фильтрации.....	630
Нарушение канальцевых процессов	632
Патогенез почечных синдромов.....	636
Нефротический синдром	639
Острая почечная недостаточность	640
Хроническая почечная недостаточность	642
Тубулоинтерстициальный синдром	644
Этиология и патогенез основных заболеваний почек	644
Гломерулонефрит	644
Пиелонефрит	648
Глава XXXI. Патологическая физиология эндокринной системы (д-р мед. наук, проф. <i>А.Г. Резников</i>)	650
Гормоны и их роль в организме	650
Этиология и патогенез эндокринных нарушений	652
Нарушение функций гипоталамо-гипофизарной системы.....	663
Нарушение функций гипофиза.....	663
Нейроэндокринные заболевания	666
Нарушение функций других эндокринных органов	667
Нарушение функций щитовидной железы	667
Нарушение функций паращитовидных желез	670
Нарушение функций надпочечников	672
Нарушение функций половых желез.....	676
Нарушение эндокринной функции вилочковой железы.....	678
Нарушение функций эпифиза	678
Стресс и общий адаптационный синдром	679
Глава XXXII. Патологическая физиология нервной системы (д-р мед. наук, проф. <i>В.А. Михнев</i>)	682
Этиология и патогенез нарушений функций нервной системы	682
Нарушение функций нервной системы	686
Нарушение функций нервных клеток и проводников	686
Нарушение функций синапсов	688
Нарушение чувствительности	690
Боль	692
Нарушение двигательной функции нервной системы.....	699
Нервная трофика и дистрофический процесс (д-р мед. наук, проф. <i>Н.Н. Зайко</i>)....	706
Нарушение функций автономной нервной системы (д-р мед. наук, проф. <i>В.А. Михнев</i>)	710
Экспериментальные модели эмоциональных реакций и их нарушений	713
Патологическая физиология комы (канд. мед. наук, доц. <i>Л.П. Заярная</i>)	716
Предметный указатель	725

Список сокращений

АА	— апластическая анемия	ГКГС (MHC, HLA)	— главный комплекс гистосовместимости
АВ	— альвеолярная вентиляция	ГЛЮТ	— глюкозный транспортер
АД	— артериальное давление	ГМФ	— гуанозинмонофосфат
АГСБ	— агутисвязывающий белок	ГП	— гликопротеин
АДГ	— антидиуретический гормон	ГС-ЭФР (Hb-EGF)	— гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста
АДФ	— аденозиндифосфат	ГТФ	— гуанозинтрифосфат
АЗКЦ	— антителозависимая клеточная цитотоксичность	Г-6-Ф	— глюкозо-6-фосфат
АКП	— аквапорин	Г-6-ФДГ	— глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
АКР	— активный кислородный радикал	ДАБ	— диметиламиноазобензол
АКТГ	— адренкортикотропный гормон	ДАД	— диастолическое артериальное давление
АлАТ	— аланинаминотрансфераза	ДБА	— дибензантрацен
АЛК	— аминоклевулиновая кислота	ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
АЛС	— антилимфоцитарная сыворотка	ДЗКЛА	— давление заклинивания капилляров легочной артерии
АМФ	— аденозинмонофосфат	ДМБА	— диметилбензантрацен
АПК	— антигенпрезентирующая клетка	ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент	ДФГ	— дифосфоглицерат
АсАТ	— аспаратаминотрансфераза	ЖДА	— железодефицитная анемия
АТФ	— аденозинтрифосфат, аденозинтрифосфорная кислота	ИБС	— ишемическая болезнь сердца
АФК	— активные формы кислорода	ИЛ	— интерлейкин
АХ	— ацетилхолин	ИМТ	— индекс массы тела
АЦС	— антилимфоцитарная цитотоксичная сыворотка	иРНК	— информационная РНК
БАВ	— биологически активные вещества	ИФ	— интерферон
БГЛ	— большие гранулосодержащие лимфоциты	ИФС	— интенсивность функционирования структуры
ВИП	— вазоактивный интестинальный пептид	КоА	— коэнзим А
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	КОС	— кислотно-основное состояние
ВЭБ	— вирус Эпштейна—Барр	КСФ	— колониестимулирующий фактор
ГАМК	— γ -аминомасляная кислота	КФ	— креатинфосфат
ГГНС	— гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система	ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ГПП-1	— глюкагоноподобный пептид 1-го типа	ЛП	— лейкоцитарный пироген
ГГФРТ	— гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза	ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
ГДК	— гидростатическое давление крови	ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
ГДФ	— гуанозиндифосфат	ЛПОНП	— липопротеиды очень низкой плотности
ГЗТ	— гиперчувствительность замедленного типа	ЛППП	— липопротеиды промежуточной плотности
ГИГМ	— гиперпродукция IgM	ЛПС (LPS)	— липополисахариды
ГИФ (HIF)	— гипоксией индуцируемый транскрипционный фактор	ЛРТ	— липидный радиотоксин
		ЛТ	— лимфоидный токсин
		МВБ (MIP)	— макрофагальный воспалительный белок

МДС	— миелолипластический синдром	РАС	— ренин-ангиотензиновая система
МКГ	— меланинконцентрирующий гормон	РНК	— рибонуклеиновая кислота
МКСФ	— макрофаго-колониестимулирующий фактор	РНК_и	— интерферирующая РНК
МК4-Р	— рецептор меланокортина 4-го типа	САА	— сывороточный амилоид А
МОД (MODS)	— синдром мультиорганной дисфункции	САД	— систолическое артериальное давление
МОС	— минутный объем сердца	сАД (Р)	— системное (среднее) артериальное давление
мРНК	— матричная РНК	СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
МРСА	— медленно реагирующая субстанция анафилаксии	СМФ	— система мононуклеарных фагоцитов
МСГ	— меланоцитстимулирующий гормон	СОД	— супероксиддисмутаза
МТФ (MTF)	— металлотранскрипционный фактор	СОПЛ	— синдром острого повреждения легких
МХБ (MCP)	— моноцитарный хемоаттрактантный белок	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
НАБ (NAP)	— нейтрофильный активирующий белок	СПА	— сывороточный предшественник амилоида
НАД	— никотинамидадениндинуклеотид	СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
НАДФ	— никотинамидадениндинуклеотидфосфат	СРП	— С-реактивный протеин
НАЛ	— недостаточность адгезии лейкоцитов	ССВО	— синдром системного воспалительного ответа
НЭЖК	— неэтерифицированная жирная кислота	СЭФР (VEGF)	— сосудистый эндотелиальный фактор роста
НК (NK)	— натуральные (природные) киллеры	T₃	— трийодтиронин
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства	T₄	— тироксин
ОДК	— онкотическое давление крови	ТГФК	— тетрагидрофолиевая кислота
ОДТ	— онкотическое давление ткани	ТКИД	— тяжелый комбинированный иммунодефицит
ОВИД	— общий вариабельный иммунодефицит	Тл	— Т-лимфоцит
ОМЕ	— основная многоклеточная единица	Тл-α, β	— Т-лимфоцит-альфа, бета
ОПН	— острая почечная недостаточность	Тл-γ, δ	— Т-лимфоцит-гамма, дельта
ОПС	— общее периферическое сопротивление	ТРКА (CART)	— транскриптеры, родственные кокаину и амфетамину
ОРДСВ (ARDS)	— острый респираторный дистресс-синдром взрослых	тРНК	— транспортная РНК
ОФВ	— объем форсированного выдоха	ТФ (PF)	— тромбоцитарный фактор
ОЦК	— объем циркулирующей крови	ТФР (TGF)	— трансформирующий фактор роста
ПАУ	— полициклические ароматические углеводороды	Тх (Th)	— Т-лимфоцит-хелпер
ПГ	— простагландины	УДФ	— уридиндифосфат
ПНЖК	— полиненасыщенные жирные кислоты	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ПНП (АНП)	— предсердный (атриальный) натрийуретический пептид	УОС	— ударный объем сердца
ПО.1	— пероксидное окисление липидов	ФАМ	— фактор агрегации макрофагов
ПОМК (POMC)	— проопиомеланокортин	ФАТ (PAF)	— фактор активации тромбоцитов
ПОН	— полиорганная недостаточность	ФГД	— фосфоглюконатдегидрогеназа
ПС	— периферическое сопротивление	ФД	— фильтрационное давление
ПФШ	— пентозо-фосфатный шунт	ФЖЕЛ	— форсированная жизненная емкость легких
ПЦР	— полимеразная цепная реакция	ФИМ	— фактор ингибирования макрофагов
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система	ФИММ	— фактор, ингибирующий миграцию макрофагов
		ФНО	— фактор некроза опухолей
		ФРК (KGF)	— фактор роста кератиноцитов
		ФРН (NGF)	— фактор роста нервов
		ФРПС	— фосфорибозилпирофосфатсинтетаза

ФРТ (PDGF) — фактор роста тромбоцитов	DCT — переносчик двухвалентных катионов
ФРФ (FGF) — фактор роста фибробластов	eNOS — эпителиальная NO-синтетаза
ФХМ — фактор хемотаксиса макрофагов	FiO ₂ — концентрация кислорода в выдыхаемом воздухе
ФХН — фактор хемотаксиса нейтрофилов	HIF — активируемый гипоксией транскрипционный фактор
ФХЭ — фактор хемотаксиса эозинофилов	HSP — протеин теплового шока
X-АГ — X-связанная агаммаглобулинемия	ICAM — молекула межклеточной адгезии
ХПН — хроническая почечная недостаточность	Ig — иммуноглобулин
ХРТ — хиноновые радиотоксины	iNOS — индуцибельная NO-синтетаза
ХЦК — холецистокинин	IRE — железорегулирующий элемент
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат	IRP — железочувствительный белок
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат	Ir-ген — иммунореактивный ген
ЦЗК — циклинзависимая киназа	LBP — липополисахаридсвязывающий белок крови
ЦИК — циркулирующий иммунный комплекс	MTF — регулируемый металлом фактор транскрипции
ЦНС — центральная нервная система	MTP — белок — переносчик металла
ЦП — цветовой показатель	NF-κB — нуклеарный фактор каппа-B
ЦТК — цикл трикарбоновых кислот	nNOS — нейрональная NO-синтетаза
ЦФНК — цитотоксический фактор натуральных киллеров	NOS — NO-синтетаза
ЧСС — частота сердечных сокращений	pO ₂ (PaO ₂) — парциальное давление кислорода в артериальной крови
ЭКГ — электрокардиограмма	pCO ₂ — парциальное давление углекислого газа
ЭКП — эндотелиальная клетка-предшественник	PAMPs — патоген-ассоциированные молекулярные образы
ЭП (EPO) — эритропоэтин	PRRs — рецепторы распознавания образов
ЭФР (EGF) — эпидермальный фактор роста	RANK — рецепторы на остеокластах, посредством которых активируется NF-κB
ЭЦОК — эффективно циркулирующий объем крови	RANKL — лиганд RANK
α-M — α-макроглобулин	RANTES — регулятор активации, экспрессии и секреции нормальных Т-клеток
С — компонент комплемента	TLR — toll-подобный рецептор
CD — кластер дифференциации	Treg — Т-лимфоцит-хелпер регуляторный
cNOS — конститутивная NO-синтетаза	VCAM — молекула адгезии сосудистого эндотелия
CR — рецептор комплемента	ZnIP — белок — импортер цинка
CuT — переносчик меди	ZnT — белок — переносчик цинка
DAF — белок-сывороточный ингибитор комплемента	
dATP — дезоксиаденозинтрифосфат	
dGTP — дезоксигуанозинтрифосфат	
DMT — переносчик двухвалентных металлов	

Предисловие

Этот учебник имеет 36-летнюю историю издания. За указанный период он неоднократно выходил в свет на разных языках: на русском (1977, 1985, 1996), румынском (1991), украинском (1995, 2008, 2010, 2014). Следует отметить, что стереотипное переиздание третьего издания учебника (1996) на русском языке (2006, 2007, 2008) получило рекомендательный гриф МЗ РФ относительно использования его в качестве учебника для студентов высших медицинских учебных заведений всех специальностей.

Для учебника всегда были характерны достаточная полнота и доступность изложения фактического материала по вопросам общей и специальной патологической физиологии в соответствии с ее развитием в мире на момент выхода в печать. Благодаря этому первое издание (1977) на русском языке было отмечено Государственной премией Украины в области науки и техники. Другие издания также получали положительные отклики читателей.

С момента выхода в свет последнего издания “Патологической физиологии” на русском языке прошло 8 лет. За это время в данной области открыты новые факты и закономерности относительно этиологии, патогенеза, симптомов наиболее распространенных патологических состояний, патофизиологических синдромов, болезней, появились новые научные обобщения и направления.

По сравнению с предыдущими в этом издании существенно переработаны такие разделы, как “Патогенное действие на организм факторов окружающей среды”, “Роль наследственности, конституции и возрастных изменений в патологии”, “Нарушение углеводного обмена”, “Нарушение жирового обмена”, “Нарушение кислотно-основного состояния”, “Нарушение водно-электролитного обмена”, “Воспаление”, “Патологическая физиология иммунитета”, “Аллергия”, “Опухоли”, “Патологическая физиология расстройств кровообращения, связанных с нарушением функции сосудов”, “Патологическая физиология почек”. Заново написаны главы “Патологическая физиология клетки”, “Патологическая физиология обмена микроэлементов”, “Патологическая физиология обмена витаминов”, “Патологическая физиология экстремальных состояний”.

Учебник подготовлен авторским коллективом сотрудников высших учебных заведений и академических научно-исследовательских учреждений Украины, которые являются признанными специалистами по различным вопросам патофизиологии, что позволяет считать этот базовый учебник национальным.

Материал учебника изложен согласно новым учебным программам (2010—2014) по патологической физиологии, составленным на основании кредитно-модульной системы организации учебного процесса.

Учебник предназначен для студентов высших медицинских учебных заведений IV уровня аккредитации. Он может быть полезен и для преподавателей этих учреждений, сотрудников научно-исследовательских институтов, а также врачей всех специальностей.

Доктор медицинских наук,
профессор *Н.В. Крышталь*

Вступление

...Раз начинается болезнь — тут кончается область ведения нормальной физиологии, начинается физиология больного, патологического организма.

В.В. Подвысоцкий

ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

Патологическая физиология — это наука, изучающая жизнедеятельность больного организма. Учебная программа, по которой осуществляется подготовка будущих врачей и провизоров в высших медицинских и фармацевтических учебных заведениях, построена таким образом, что сначала изучаются предметы, рассматривающие структуру, функции и метаболизм нормального организма (нормальная анатомия, гистология, биохимия, нормальная физиология), а затем — предметы, задача которых — донести до студента знания об изменениях структуры и функции, о метаболических нарушениях больного организма, чтобы тем самым подвести его непосредственно к клиническим дисциплинам. Такие задачи выполняют патологическая анатомия и патологическая физиология.

Итак, *патологическая физиология — это наука, которая изучает общие закономерности возникновения, развития и завершения болезни.*

В настоящее время насчитывается около 4000 нозологических форм болезней. Практический врач стремится определить болезнь, отличив ее от другой, т. е. поставить правильный диагноз и назначить рациональное лечение согласно общепринятым стандартам оказания медпомощи. Патофизиолог абстрагируется от частных случаев, стараясь найти то общее и главное, что характеризует большие группы болезней или даже одну конкретную болезнь. Конечной целью патологической физиологии является раскрытие законов, по которым развивается болезнь, и здесь патологическая физиология вступает в тесную связь с философией.

Во время анализа болезни врач должен дать ответ на два вопроса: почему возникла болезнь? Каков механизм ее развития? Оба вопроса (этиология и патогенез) являются главными в патологической физиологии. Решение их предусматривает анализ сложных взаимосвязей окружающей среды и организма человека. Окружающая среда рассматривается как источник различных, в том числе и патогенных, влияний, а организм — как биологическая система с разными уровнями регуляции, его наследственностью и реактивностью.

Патофизиолог стремится выяснить общие закономерности нарушений функций соответствующих органов и систем, компенсаторные возможности организма. Во время патофизиологического анализа проявлений болезней предпочтение отдается не столько характерным симптомам, сколько синдромам и патологическим состояниям, прежде всего недостаточности органов и систем на этапе компенсированного течения и в случае развития декомпенсации. Под этим углом подается материал относительно наиболее распространенных нозологических

форм. Естественно, что проблемы их этиологии и патогенеза являются ключевыми.

Итак, патологическая физиология — это интегральная профессионально ориентированная медицинская дисциплина, своеобразный мостик между базисными медико-биологическими и клиническими дисциплинами.

СВЯЗЬ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ С ДРУГИМИ МЕДИЦИНСКИМИ НАУКАМИ, ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН

Патологическая физиология опирается на предшествующие ей науки, прежде всего на те данные, которые дают гистология, нормальная физиология и биохимия. У нее очень много общего с нормальной физиологией (патологическую физиологию иногда называют физиологией больного организма). Обе стремятся открыть законы, по которым живет и функционирует организм. Эти законы имеют большое значение для понимания болезни. Однако было бы ошибкой думать, что болезнь является лишь какой-то другой комбинацией нормальных процессов. Патологический процесс обуславливает качественно новое состояние организма. Отсюда и отличие патологической физиологии от нормальной, а основная ее задача — изучение всех проявлений болезни для того, чтобы открыть законы, по которым она развивается.

Патологическая физиология тесно связана и с патологической анатомией. Более 145 лет тому назад патологическую физиологию и патологическую анатомию изучали на одной кафедре. Разделение ее было обусловлено тем, что только морфологического анализа для понимания динамики патологического процесса недостаточно. Функциональные изменения тесно связаны с морфологическими, тем не менее между ними не всегда наблюдается строгое соответствие. Это происходит, в частности, потому, что каждый орган имеет приспособительные и компенсаторные возможности и его функция в случае измененной структуры может сохраняться. Поэтому некоторые клинические вопросы не могли быть решены при вскрытии трупа с дальнейшим микроскопическим исследованием секционного материала. Такую возможность предоставляло наблюдение за развитием патологического процесса в живом организме, прежде всего в эксперименте. Широкое использование эксперимента является главным отличием патологической физиологии от патологической анатомии.

Патологическая физиология связана с клиническими науками. Конечная цель у них общая. И клинические науки, и патологическая физиология изучают болезнь для того, чтобы эффективно предупредить ее развитие и лечить больных. Однако ближайшие задачи, а также методы и объекты у них разные. Объектом изучения клинических наук служит больной человек с конкретными проявлениями болезни. Например, внутренняя медицина исследует причины возникновения, симптомы, особенности течения, методы лечения и прогноз таких заболеваний, как хронический гломерулонефрит или системная красная волчанка. Неврология в тех же направлениях изучает энцефаломиелит, развившийся, например, после антирабической прививки. В офтальмологии издавна известно, что если поражен один глаз, то со временем может заболеть другой, интактный. Все это — разные болезни с различными симптомами, локализацией, прогнозом. И вместе

с тем между ними есть нечто общее. Оказывается, все перечисленные заболевания имеют общий аутоиммунный механизм. В раскрытии указанной закономерности большую роль играет патологическая физиология.

Еще пример. Клинические дисциплины изучают конкретные формы доброкачественных и злокачественных опухолей. Чтобы поставить диагноз рака желудка, саркомы бедра, миомы матки, нужно знать, чем они отличаются. Течение и прогноз их разные. Однако углубленное понимание этих болезней нуждается в определении общих признаков: как нормальная клетка превращается в опухолевую, как изменяется ее наследственность, откуда она берет энергию для своего размножения, какие звенья ее метаболизма наиболее чувствительны к влиянию лекарственных средств и т. д. Все это — сфера патологической физиологии.

Таким образом, патологическая физиология с точки зрения специальных клинических дисциплин — это наука, которая изучает процессы, общие для всех болезней или для больших их групп.

Разумеется, клинические науки и самостоятельно могут получить важную информацию о сущности болезни, механизме ее развития, особенно теперь, когда они “вооружены” методиками тонких генетических, иммунологических, биохимических и физиологических исследований. Вместе с тем клиника нуждается в фундаментальных данных о болезнях и законах их развития. Эти данные можно почерпнуть из патологической физиологии, имеющей метод, которого нет и не может быть в клинике, — патофизиологический эксперимент на животных.

ЭКСПЕРИМЕНТ КАК ОСНОВНОЙ МЕТОД ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

Объектом изучения патологической физиологии является болезнь, методом — патофизиологический эксперимент. Экспериментом пользуются многие науки (нормальная физиология, фармакология и т. п.). Суть эксперимента в патологической физиологии заключается в том, чтобы смоделировать болезнь у животных, изучить ее и полученные данные перенести в клинику. Иногда спорят, что опыты на животных не позволяют раскрыть сущность болезней человека и воссоздать все имеющиеся заболевания. Тогда на помощь приходят клинико-патофизиологические методы исследования с использованием современной инструментальной техники, тонких цитологических, биохимических, иммунологических и других методов. При этом следует отметить, что проведение экспериментальных исследований в современных условиях нуждается в соблюдении принципов “Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей” (Страсбург, 1985) и требований (морально-этических норм) Национального комитета по биоэтике и комиссий по биоэтике учебных заведений и научных учреждений.

Болезнь человека настолько сложна, а механизмы ее иногда так глубоко скрыты, что изучить их порой невозможно, несмотря на использование самых современных методов исследования. Экспериментальная модель болезни всегда проще болезни человека. Это сознательное упрощение позволяет экспериментатору разложить болезнь на основные элементы для того, чтобы в дальнейшем реконструировать ее относительно человека. Такое упрощение является не мину-

сом, а плюсом на определенном этапе научного анализа. Доказательств этому много, и к наиболее убедительным, наверное, можно отнести опыты И.И. Мечникова во время изучения воспаления, когда не на человеке, не на кролике, а на прозрачной особи морской звезды он открыл явление фагоцитоза. В опытах на мышцах получены фундаментальные данные о раке, а в экспериментах на собаках — важная информация о сахарном диабете. В настоящее время технические средства позволяют проводить эксперименты на отдельных клетках и даже на их структурных элементах.

Эксперименты подразделяют на острые и хронические в зависимости от цели, которую ставит перед собой исследователь. Для изучения последствий кровопотери применяют острый эксперимент. Прививаемость опухоли можно исследовать лишь с помощью хронического эксперимента.

Для изучения патологических процессов используют следующие основные экспериментальные методики: изъятие или выключение; раздражение; введение в организм различных веществ; трансплантацию органов и тканей; методику изолированных органов и тканевых культур; моделирование генетически обусловленной патологии.

Методика изъятия состоит в удалении того или иного органа хирургическим путем. **Выключение** может осуществляться с помощью как фармакологических средств, так и высоких доз специфических антител, блокирующих рецепторы, или вследствие перерезки нервов. Эта методика применяется давно. Она особенно информативна при изучении эндокринных нарушений. Удаление поджелудочной железы позволило установить, что сахарный диабет связан с гипофункцией ее островкового аппарата. Благодаря удалению одного из парных органов (например, почки) были определены компенсаторные и пластические возможности оставшегося органа. Изъятие части непарных органов дало возможность установить ту меру потери паренхиматозных элементов, при которой наступает патологический этап их недостаточности. Методика выключения широко применяется при изучении патологии нервной системы. Так, Ф. Мажанди разработал способ воспроизведения двигательных и чувствительных нарушений посредством перерезания передних или задних корешков спинного мозга.

Методика раздражения применяется в том случае, если нужно изменить функции того или иного органа. Так, О.П. Вальтер, раздражая симпатические нервы в эксперименте, обнаружил сужение артерий, что стало основанием для дальнейшего изучения патогенеза спонтанной гангрены у человека.

Введение в организм различных веществ (гормонов, других биологически активных веществ, ферментов и их ингибиторов, антигенов и т. п.) также широко применяется в патологической физиологии.

Эксперименты в области **трансплантации органов и тканей** имеют большое значение для хирургии.

Методику изолированных органов и тканевых культур патофизиологи используют давно, поскольку она дает важную информацию о сущности патологических процессов. Например, изучение анафилаксии основывается на опытах, в которых было доказано, что анафилактическую реакцию можно вызвать и на изолированной кишке, если подействовать на нее антигеном, сенсibilизировавшим животное.

В связи с актуальностью проблемы наследственных заболеваний или наследственной предрасположенности к болезням в современных научных исследова-

ниях широко применяют *полимеразную цепную реакцию* (ПЦР) с целью выявить генетические вариации (полиморфизм) определенных генов у больных, а также *методику моделирования генетически обусловленной патологии* на подопытных животных (нокаутных, трансгенных, генетически модифицированных).

Нет необходимости дальше перечислять специальные методики, применяемые патофизиологом в своей работе, однако нужно вспомнить те положения, которые имеют общее методологическое значение. Важную роль играет сравнительный, или эволюционный, метод. Патологический процесс, который наблюдается у человека и животных, является результатом формирования соответствующих реакций в ходе эволюции животного мира. Такие патологические процессы, как воспаление, лихорадка, возникали и усложнялись в ходе эволюции в связи с усложнением и усовершенствованием защитных и приспособительных реакций организмов на меняющиеся условия жизни. Поэтому правильный научный анализ реакций человека на патогенное влияние нуждается по возможности в более полной информации о путях и формах их становления. А это возможно лишь в случае применения исторического метода — *метода сравнительной патологии*. Исключительное значение этого метода доказал И.И. Мечников на примере изучения воспаления и невосприимчивости к инфекционным болезням.

Как и любой эксперимент, патофизиологический опыт состоит из четырех этапов.

Первый этап — *подготовка вопроса*, на который экспериментатор хочет получить ответ. Каждому эксперименту должна предшествовать гипотеза. Нельзя проводить исследования, надеясь на то, что можно будет обнаружить что-то интересное. “Если нет в голове идей, то не увидишь и фактов”, — говорил И.П. Павлов.

Второй этап — *выбор специальной методики*, наиболее соответствующей поставленной задаче, и обеспечение надлежащего контроля. Контролем может быть “пустой” опыт, который ставится параллельно с основным. Например, одному животному вводят гистамин, а другому — изотонический раствор натрия хлорида. Если речь идет об эксперименте на людях, то для получения психотерапевтического эффекта одному человеку вводят лекарственное средство, а другому — индифферентное вещество, причем об этом не знает не только испытуемый, но и медицинский персонал. Такое индифферентное вещество, вводимое в качестве контроля во время клинического исследования лекарственных средств, называется плацебо (от лат. *placere* — нравиться). Важно, чтобы при проведении опыта не было никаких субъективных факторов, которые помимо воли экспериментатора могли бы отразиться на результатах.

Третий этап — *планирование эксперимента*. Опыт лишь тогда даст ответ на поставленный вопрос, когда он правильно спланирован. Прежде всего нужно помнить, что живой объект отличается от объектов, которые изучают точные науки. Организм состоит из органов, органы — из клеток, клетки — из субклеточных структур (ядер, митохондрий, рибосом), являющихся ансамблями молекулярных систем. Каждая такая система — это отдельная функционирующая единица, которая содержит системы низшего порядка и вместе с тем входит в состав систем высшего порядка. Так в организме формируются сложные динамические взаимосвязи регуляции и подчинения.

Такая сложная система может не давать постоянного ответа даже при действии на нее стандартного раздражителя. Кроме того, она является “открытой” и

не защищена от случайных влияний среды, которые могут исказить результаты эксперимента. Следует также иметь в виду, что одинаковые на первый взгляд животные отличаются наследственными признаками, полом, возрастом и индивидуальным развитием. Поэтому экспериментатор часто получает ответ, искаженный вследствие влияния дополнительных, случайных факторов. Закономерность должна пробиться сквозь множество случайностей.

Понимая это, ученые стали не только учитывать случайности, но и планировать их, используя математический аппарат теории достоверности. Чтобы внести в эксперимент случайность как важный элемент, применяют специальный прием — рандомизацию (от англ. *random* — случай). Существуют также другие методы планирования, позволяющие проводить эксперимент в изменяющихся условиях или исследовать одновременное действие многих факторов.

Четвертый этап — *обработка полученных данных*. После окончания эксперимента на животных исследование продолжается: оцениваются результаты регистрации жизненно важных функций организма, проводятся морфологические, биохимические и другие исследования тканей, взятых при жизни и после гибели животных. Весь цифровой материал подвергается статистической обработке, чтобы определить средние значения исследуемых показателей, отклонение от средних значений, отличия между средними значениями, их достоверность.

ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

Основоположником экспериментального метода в биологических и медицинских исследованиях считают выдающегося древнеримского врача Клавдия Галена (130—200 гг. н. э.). Он создал учение о болезнях, которым пользовались врачи в течение полутора тысяч лет и которое было заменено лишь в связи с дальнейшим развитием медико-биологических наук и накоплением новых клинических и экспериментальных данных.

В своих работах К. Гален пропагандировал необходимость связи практической медицины с анатомией и физиологией. Он очень точно описал ряд анатомических структур и первым начал опыты на животных. По различным причинам эксперименты на животных возродились только в начале XVII в., когда английский хирург, личный врач короля Якова I, Уильям Гарвей (1578—1657) описал большой и малый круг кровообращения и этим опроверг ошибочные представления, господствовавшие со времен К. Галена. В следующие столетия эксперименты имели большое значение в биологии и медицине. Их называли физиологическими, но по сути и по методическим приемам они были преимущественно патофизиологическими.

Формирование терминов “патологическая физиология”, “общая патология” имеет длительную историю: их появление приходится на конец XVI — начало XVII в. Работа Жана Фернеля (1497—1558) “О естественных частях медицины” (“*De naturali parte medicinae*”), изданная в 1542 г., постулирует стойкое убеждение, что возникновение болезни сопровождается переходом организма к новым и своеобразным законам. Эти законы не идентичны тем, которым подчиняется деятельность здорового организма. Область медицины, изучающую жизнедеятель-

ность больного организма, автор обозначил понятием “патология”, т. е. “патологическая физиология”.

Работа А.Ф. Геккера “Основы патологической физиологии” (“Urunatiss der Physiologie pathologica”) была опубликована в 1791 г., а книга Л. Гайо “Общая патология и патологическая физиология” (“Pathologie generale et physiologie pathologique”) — в 1819 г.

Итак, термин и содержание основ патологической физиологии были сформулированы в течение XVIII в. Продолжал развиваться и совершенствоваться эксперимент. Первый исторически зарегистрированный эксперимент с целью моделирования патологического процесса осуществил в 1823 г. французский физиолог Франсуа Мажанди (1783—1855): кролику с одной стороны перерезали тройничный нерв, и через несколько дней в глазу, расположенном на стороне поражения, образовались язвы. Так была открыта трофическая функция нервной системы посредством влияния на обмен веществ в тканях.

Основоположником экспериментального метода в физиологии и патологии считают ученика Ф. Мажанди, великого французского физиолога Клода Бернара (1813—1878), который благодаря созданию экспериментальной школы усилил значение эксперимента и дал мощный толчок к изучению динамики патологических процессов.

Научная деятельность К. Бернара охватывала почти всю физиологию того времени (нормальную и патологическую), и в каждой ее области он делал блестящие открытия. Ученый придавал эксперименту настолько большое значение, что даже сформулировал следующее афористическое положение: “Врач-экспериментатор — это врач будущего”.

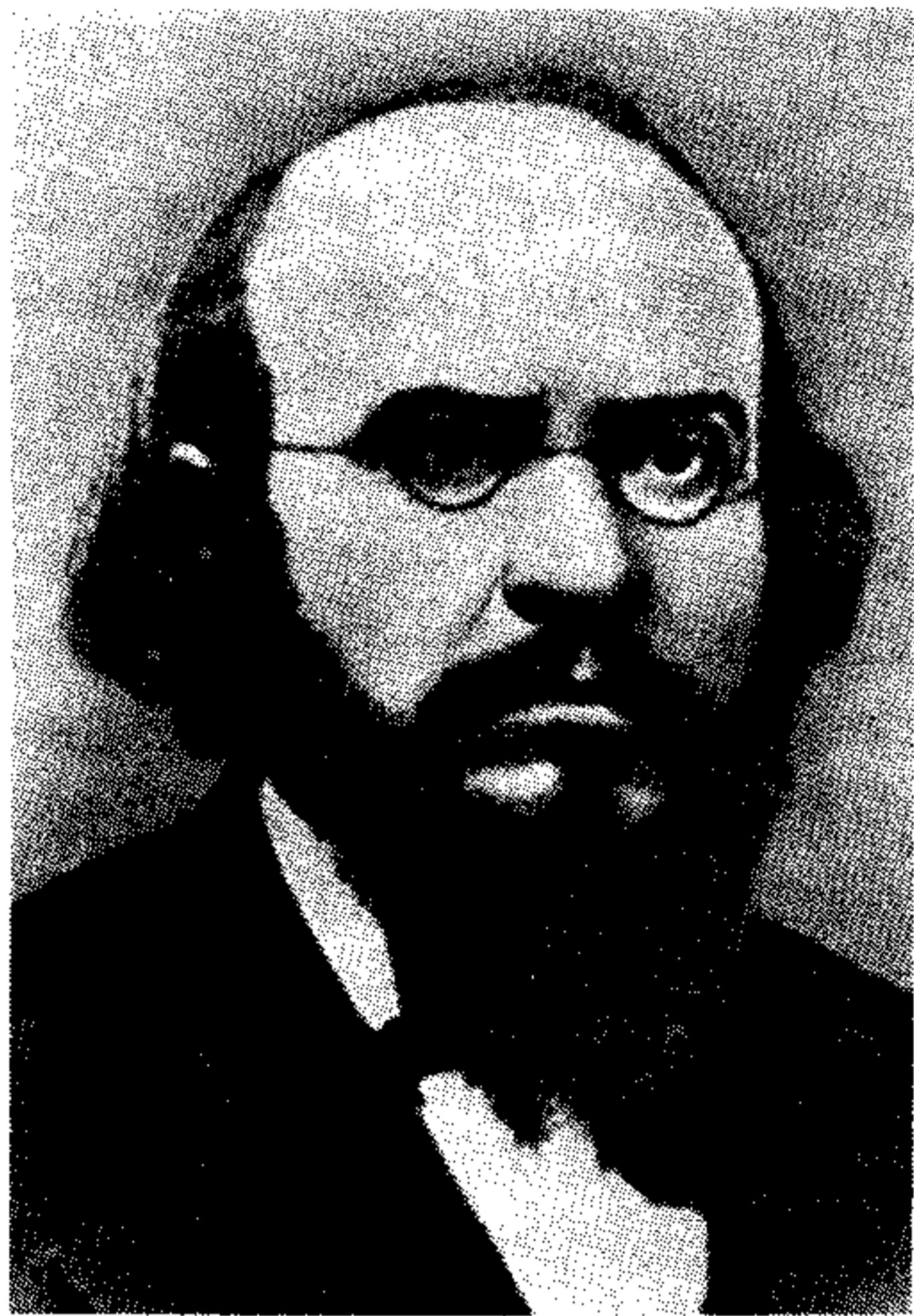
Значительных успехов патологическая физиология достигла в лице основателя целлюлярной патологии Рудольфа Вирхова (1821—1902). Его теория ознаменовала поворотный пункт в развитии медицины, новую эпоху в ее истории, и имела колоссальное значение в развитии патологии как науки. Огромную роль в развитии патологической физиологии сыграли чрезвычайные успехи бактериологии, основу которой как экспериментальной науки заложили Луи Пастер (1822—1895) и его современники Роберт Кох, Джозеф Листер, И.И. Мечников и др.

Выдающийся отечественный ученый, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине за 1908 г. Илья Ильич Мечников (1845—1916) положил начало сравнительному экспериментальному изучению патологических процессов и своими исследованиями значительно обогатил многие ведущие разделы патологической физиологии (например, воспаление, иммунитет, реактивность и т. п.). Он основал новое направление в медицине — геронтологию — и предложил его название.

Создание и развитие кафедр патологической физиологии. В 40-е годы XIX в. в Российской империи началась подготовка к очередной реформе системы медицинского образования.

Предполагались организация медицинского факультета в университете Св. Владимира в Киеве (для нужд южной части Российской империи) и реорганизация медицинского факультета Московского университета (для подготовки врачей в северном ее регионе).

В организации медицинского факультета в университете Св. Владимира, открытого в 1841 г., активное участие принимал выдающийся хирург Николай Ива-



Н.А. Хржонщевский
(1836—1906)

нович Пирогов, который настоял на необходимости создания на этом факультете отдельной специальной кафедры патологической анатомии и патологической физиологии. Он считал, что эта кафедра должна научить будущих врачей патологии в полном понимании этого слова, т. е. патологической анатомии и патологической физиологии одновременно.

Согласно принятому в 1842 г. уставу университета, в 1845 г. в Киеве начала работу *первая в Российской империи кафедра патологической физиологии с патологической анатомией*.

Возглавил ее и заведовал ею с 1841 по 1853 г. ученик Н.И. Пирогова М.И. Козлов. С 1854 по 1869 г. заведующим кафедрой был известный патолог и терапевт Ю.И. Мацон.

В соответствии с университетским уставом, утвержденным в 1863 г., в 1869 г. были организованы самостоятельные *кафедра патологической анатомии*, которой заведовал профессор Ю.И. Мацон, и *общей*

патологии. Ее первым профессором и заведующим был избран *Н.А. Хржонщевский* (1836—1906), воспитанник Казанского университета, доцент курса гигиены и общей патологии, основатель кафедры гистологии, эмбриологии и сравнительной анатомии Харьковского университета. Никанор Адамович был широко известен своими экспериментальными научными исследованиями по использованию метода физиологических инъекций витальных красителей, который получил высокую оценку его научного куратора Р. Вирхова.

С помощью этого метода был решен спорный вопрос о наличии эпителия в альвеолах легких (легочных альвеолах), проведены фундаментальные исследования микроскопического строения почек, печени, селезенки, лимфатических сосудов как в норме, так и при патологии. К приоритетным следует отнести работу Н.А. Хржонщевского “О вазомоторных нервах”.

В 1887 г. кафедру общей патологии Киевского университета возглавил *В.В. Подвысоцкий* (1857—1913), которого считают основателем украинской школы патофизиологов. За непродолжительное время (13 лет в Киеве и 5 лет в Одессе) он сумел сделать так много, что только за это его имя должно быть вписано золотыми буквами в историю украинской патофизиологии. Круг научных интересов Владимира Валерьяновича был чрезвычайно широк. Классическими остаются его исследования по регенерации печени, почек, слюнных желез. Программными на многие годы стали поднятые им проблемы инфекционной патологии, эпидемиологии, реактивности организма, иммунитета, эндокринологии и др. В лаборатории В.В. Подвысоцкого со студенческих лет работали два будущих президента Национальной академии наук Украины — микробиолог Д.К. Заболотный и патофизиолог А.А. Богомолец. Кроме того, здесь получили подготовку И.Г. Савченко, Л.А. Тарасевич, А.В. Леонтович, С.М. Щастный, В.И. Таранухин, А.Ф. Маньковский и др.

Вопросы этиологии опухолей и их химиотерапии, поднятые на медицинском факультете Новороссийского университета в Одессе, который В.В. Подвысоцкий

возглавил в 1900 г., оставались актуальными и в Институте экспериментальной медицины в Санкт-Петербурге, которым он руководил с 1905 по 1913 г. Вершиной педагогической деятельности В.В. Подвысоцкого стал его классический, всемирно признанный двухтомник “Основы общей и экспериментальной патологии” (1891—1894). Эта книга была переведена на французский, немецкий, греческий и японский языки.

Кафедра общей патологии на медицинском факультете Московского университета основана одновременно с киевской в 1869 г. Первым ее заведующим был профессор *О.И. Полунин* — известный патологоанатом. Основателем московской школы стал профессор *А.Б. Фохт* (1848—1930) — выдающийся экспериментатор-патофизиолог.

Особенностью этой школы была тесная связь экспериментальных исследований с запросами клиники. Научные исследования А.Б. Фохта и его учеников касались преимущественно патологической физиологии сердца и сосудов. Ему принадлежат классические экспериментальные исследования по эмболии венечных и легочной артерий.

Под руководством А.Б. Фохта получили подготовку выдающиеся ученые, которые потом возглавляли кафедры в Киеве (В.К. Линдеман), Одессе, Тбилиси (В.В. Воронин), Москве (Г.П. Сахаров), Минске (Ф.А. Андреев), Екатеринославе (в настоящее время — Днепропетровск) (А.И. Тальянцев).

В дальнейшем отдельные от патологической анатомии кафедры общей патологии были открыты и в других университетах Российской империи: в 1872 г. кафедра общей патологии была организована на медицинском факультете Харьковского университета; в 1874 г. — кафедра общей и экспериментальной патологии (заведующий — профессор В.В. Пашутин) в Казанском университете; в 1879 г. — в Петербургской военно-медицинской академии (заведующий — профессор В.В. Пашутин), в 1891 г. — кафедра общей патологии (заведующий — профессор П.М. Альбицкий) в Томском университете; в 1902 г. — кафедра общей патологии (заведующий — профессор В.В. Подвысоцкий) на медицинском факультете Новороссийского университета (г. Одесса).

Отдельно следует сказать о кафедре Львовского университета. К тому времени (конец XIX — начало XX в. до 1918 г.) Львов под названием Лемберг входил в состав Австро-Венгерской империи. Кафедра общей и экспериментальной патологии была основана в 1896—1897 гг. (заведующий — профессор Ян Прус).

С исторической точки зрения важно констатировать, что эпоха организации кафедр патологической физиологии в России прилась на конец XIX в., т. е. несколько раньше, чем в университетах Западной Европы.

Полагают, что тремя китами современной патофизиологической науки являются казанско-петербургская школа основоположника отечественной патофизиологии В.В. Пашутина, московская школа А.Б. Фохта и украинская школа В.В. Подвысоцкого.



В.В. Пашутин
(1845—1901)



А.Б. Фохт
(1848—1930)

Особая заслуга *В.В. Пашутина* (1845—1901) заключается в том, что он как экспериментатор-физиолог — непосредственный ученик И.М. Сеченова — сформулировал задачи новой науки и реализовал их на практике. В 1874 г. он организовал кафедру общей патологии в Казанском университете, а через 5 лет — в Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге, где в полной мере проявился его талант ученого, педагога и организатора. Тогда еще не было ни традиций патологической физиологии, ни учебников, ни учебных программ, отсутствовал и опыт научной работы. В.В. Пашутин все это создал. Изданные им “Лекции по общей патологии (патологической физиологии)” свидетельствуют о высоком уровне преподавания дисциплины. В.В. Пашутин со своими учениками разрабатывал прежде всего вопросы обмена веществ в здоровом и больном организме. На кафедре были проведены масштабные исследования по голоданию. Он впервые в мире сконструировал

калориметр, что позволило с большой точностью определять теплообмен у животных и человека во время болезни.

В.В. Пашутин создал известную научную школу патофизиологов. Его ученики в дальнейшем возглавляли кафедры патологической физиологии в Санкт-Петербурге (П.М. Альбицкий), Томске и Харькове (О.В. Репрѳв), Варшаве, Одессе и Баку (Н.Г. Ушинский). В.В. Пашутин был талантливым организатором, что особенно проявилось, когда он стал начальником Военно-медицинской академии. Это был период ее расцвета. В.В. Пашутин привлек к работе в Военно-медицинской академии многих блестящих ученых, в частности И.П. Павлова.

С 1900 по 1922 г. кафедру общей патологии в Киевском университете воз-



В.В. Подвысоцкий
(1857—1913)

главлял профессор *В.К. Линдеман* — ученик А.Б. Фохта. Как верный ученик школы А.Б. Фохта, он направил научную работу кафедры на изучение конкретных вопросов и проблем патофизиологии органов и систем. Известны его научные труды по изучению патогенеза эмболии легочной артерии (вместе с профессором А.Б. Фохтом), по созданию экспериментальной модели цитотоксического гломерулонефрита (1901), которую через 32 года усовершенствовал японский исследователь М. Масуги. В 1910—1912 гг. В.К. Линдеман издал “Учебник общей патологии”, который пользовался большой популярностью среди студентов, преподавателей, врачей и научных сотрудников. В 1910 г. он был избран директором новообразованного Киевского бактериологического института, а во время Первой мировой войны еще и возглавлял комиссию по противохимической защите, не оставляя при этом руководство кафедрой.

Профессор *Н.П. Вашетко*, ученик *В.К. Линдемана*, за период заведования кафедрой (1922—1931) занимался изучением проблемы патофизиологии мочевой системы.

С 1930 г. в украинской патофизиологии начинается эра *А.А. Богомольца*, который, кстати, и предложил переименовать кафедры общей патологии в кафедры патологической физиологии.

А.А. Богомолец (1881—1946) — один из величайших патофизиологов первой половины XX в., а основанная им научная школа — мощная ветвь украинской патофизиологии.

Медицинское образование Александр Александрович получил в Новороссийском университете. В 1909 г. он защитил докторскую диссертацию, посвященную патологии надпочечников, а в 1911 г. в 29-летнем возрасте возглавил кафедру общей патологии Саратовского университета. С 1924 по 1930 г. руководил кафедрой патологической физиологии II Московского медицинского института. В 1930 г. *А.А. Богомольца* избирают президентом Академии наук Украины. Этот выдающийся деятель оставил после себя прекрасное научное наследие, а созданный им Институт физиологии НАН Украины в Киеве носит его имя. Ученики академика *А.А. Богомольца* стали организаторами и руководителями самостоятельных научно-исследовательских институтов: геронтологии (академик *М.М. Горев*), эндокринологии и обмена веществ (академик *В.П. Комиссаренко*), патологии, онкологии и радиобиологии (академик *Р.Е. Кавецкий*), Эльбрусской медико-биологической станции (академик *Н.Н. Сиротинин*).

С 1931 по 1986 г. кафедрой патологической физиологии в Киеве руководили ученики *А.А. Богомольца* — член-корреспондент АН Украины *Е.А. Татарин* (1931—1950), академик АН Украины *В.П. Комиссаренко* (1950—1954), академик АМН СССР *Н.Н. Сиротинин* (1955—1961), член-корреспондент АМН СССР *Н.Н. Зайко* (1961—1986). Все они разрабатывали отдельные направления научного наследия *А.А. Богомольца*: *Е.А. Татарин* — роль соединительной ткани в реактивности организма, *В.П. Комиссаренко* — патофизиологические проблемы эндокринологии, *Н.Н. Сиротинин* — проблемы аллергии, иммунитета, гипоксии, гипотермии, медико-биологические аспекты космического полета и т. п. Основное направление научной деятельности профессора *Н.Н. Зайко* — проблема нервной трофики, нейрогенных дистрофий и проницаемости сосудистой стенки. Под редакцией *Николая Никифоровича* в 1977 г. был издан третий в истории кафедры учебник по патологической физиологии. За время работы на кафедре он подготовил 13 кандидатов и 7 докторов наук.

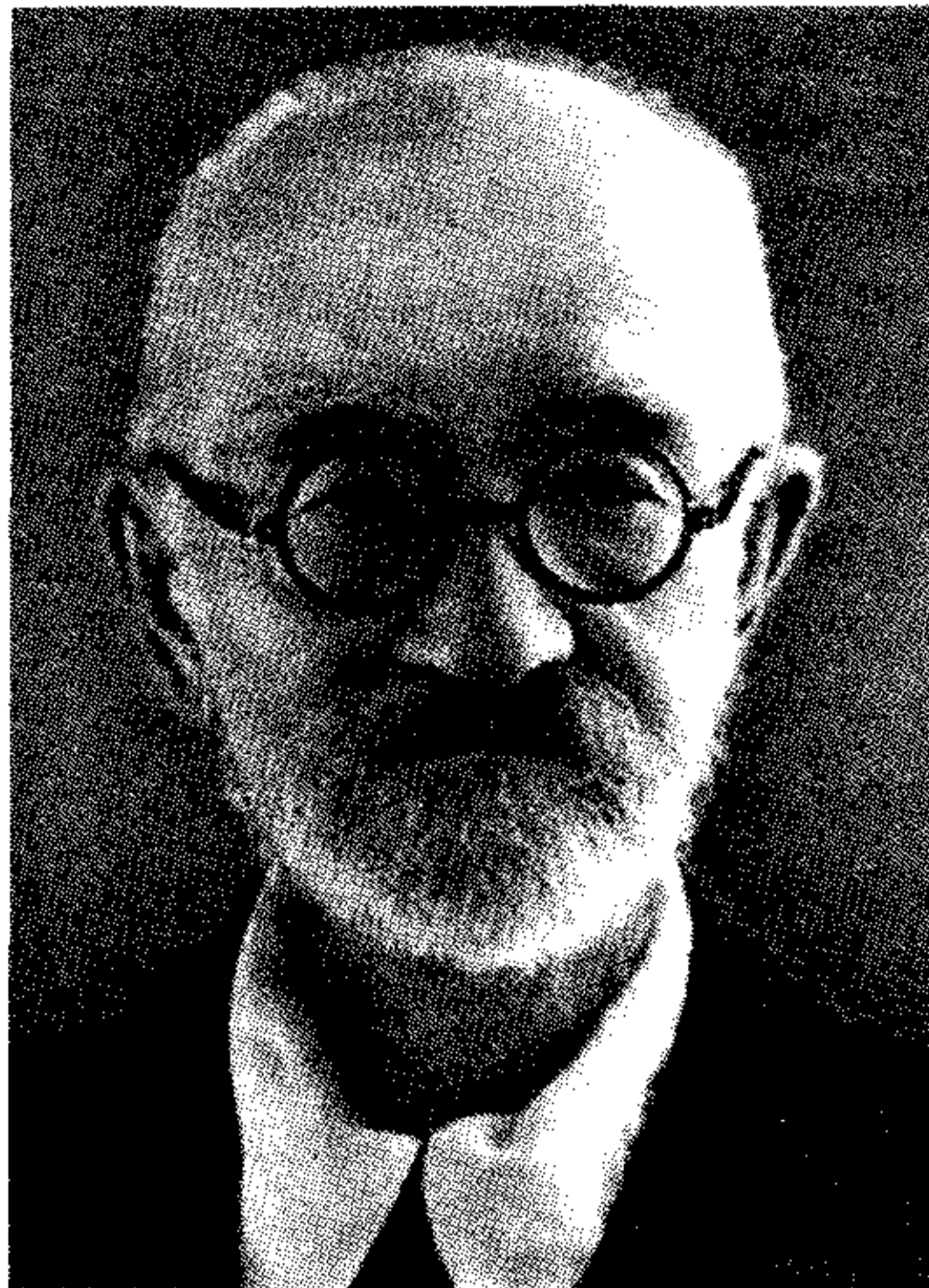
Итак, если на начальном этапе существования кафедры общей патологии (патологической физиологии) в Киеве у ее истоков стояли такие выдающиеся патологи, как *Н.А. Хржонщевский*, *В.В. Подвысоцкий* и *В.К. Линдеман*, то позже направление кафедры в значительной мере определялось деятельностью учеников *А.А. Богомольца*.



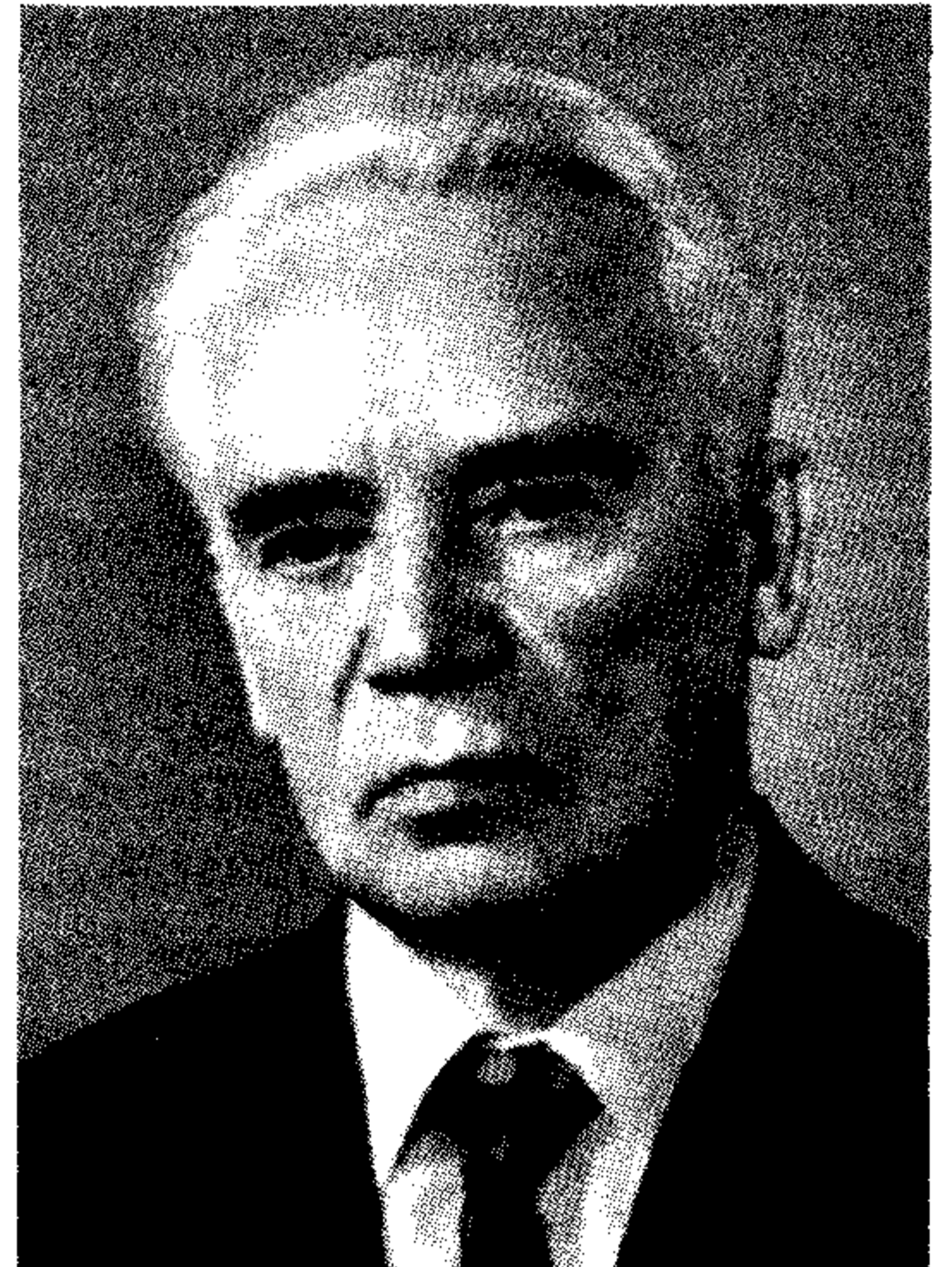
А.А. Богомолец
(1881—1946)



Н.Н. Сиротинин
(1896—1977)



В.В. Воронин
(1870—1960)

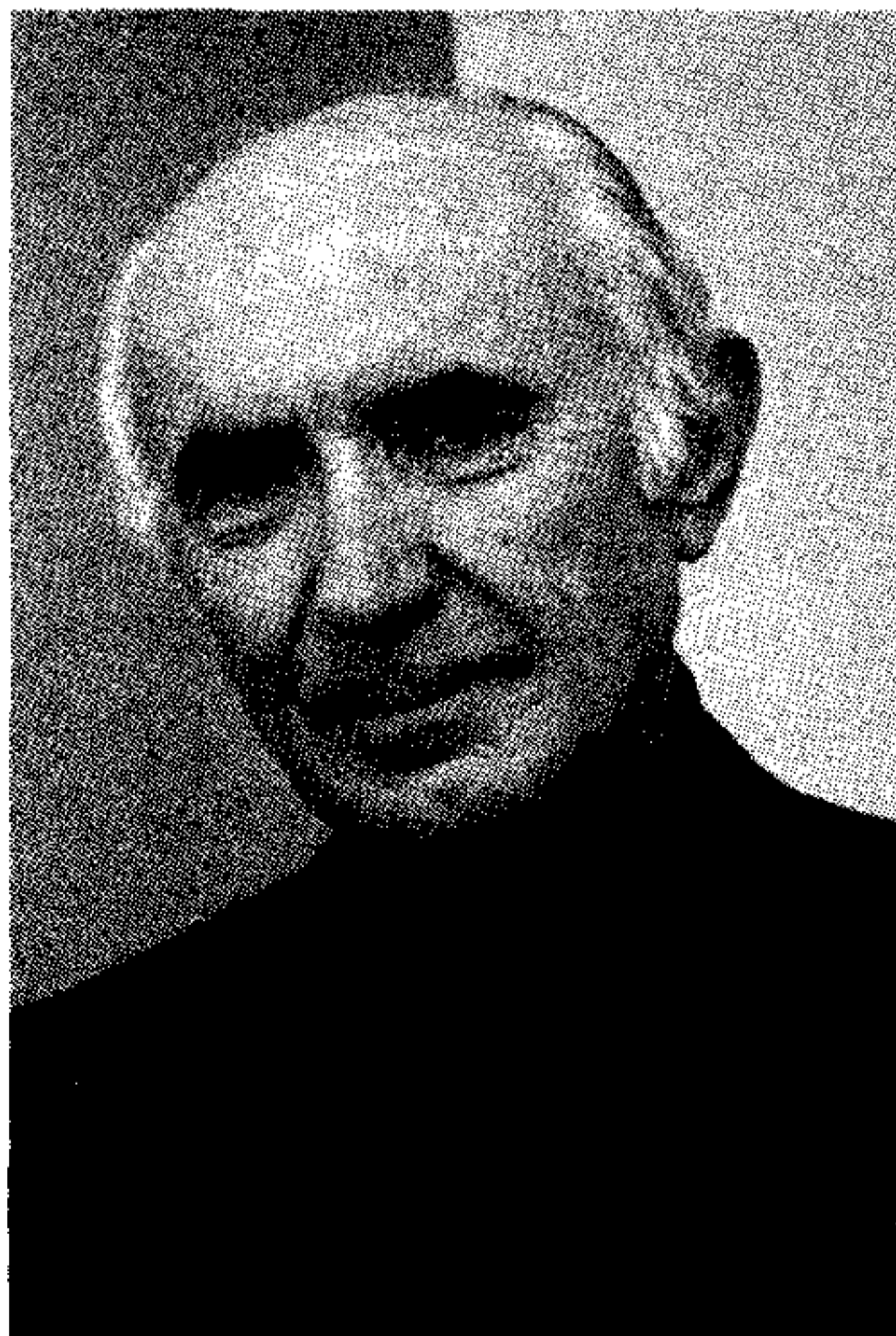


Н.Н. Зайко
(1908—1991)

С 1986 по 2008 г. кафедрой руководил ученик Н.Н. Зайко — член-корреспондент АПН Украины, профессор *Ю.В. Быць*. С 2009 г. кафедру возглавляет профессор *Н.В. Крышталь*.

Заслуживает право быть отмеченной среди основателей украинской патофизиологии кафедра медицинского факультета Харьковского университета (1872). Основателем и первым заведующим ее был профессор *И.Н. Оболенский* — воспитанник Санкт-Петербургской медико-хирургической академии. В 1886 г. кафедру возглавил ученик В.В. Пашутина профессор *С.Д. Костюрин*.

В 1895 г. заведующим кафедрой был избран профессор *А.В. Репрёв* — ученик В.В. Пашутина. За 30 лет руководства кафедрой он подготовил 20 профессоров,



Ю.В. Быць
(1938—2008)

среди которых были организаторы и основатели собственных научных школ. Это М.М. Павлов, Б.А. Шаццлло, Д.Е. Альперн, С.Г. Генес, С.М. Лейтес, Ф.И. Бриккер и др. Его учебник “Основы общей и экспериментальной патологии” (1908) получил всеобщее признание. А.В. Репрёв был одним из основателей украинской эндокринологии.

Наибольший вклад в дальнейшее развитие научных достижений Харьковской школы патофизиологов сделал *Д.Е. Альперн*, который возглавлял кафедру на протяжении 40 лет, до 1968 г. В этот период был издан учебник “Патологическая физиология” (одно из изданий на украинском языке), а основным направлением научной деятельности кафедры были проблемы воспаления, нервно-гуморальной регуляции при патологии.

В 1902 г. в Одессе на медицинском факультете Новороссийского университета В.В. Подвысоцкий соз-

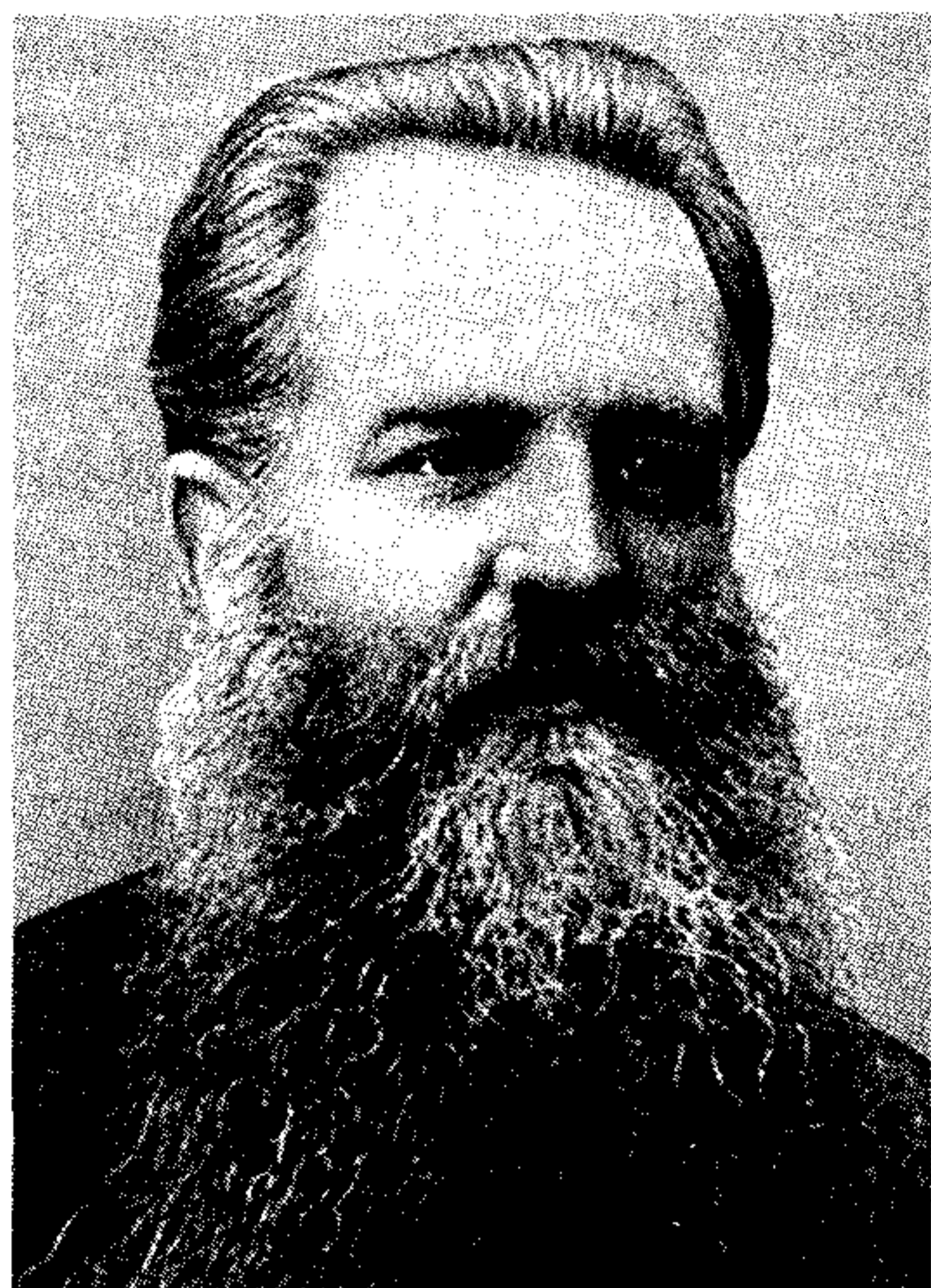
дал кафедру общей патологии, которой суждено было стать последней дореволюционной. После его отъезда в Санкт-Петербург кафедру возглавляли такие выдающиеся ученые, как профессор Н.Г. Ушинский (1907—1908), профессор В.В. Воронин (1908—1923), профессор Б.А. Шацлло (1923—1947), профессор Н.Н. Зайко (1950—1960). Каждый из этих ученых сделал весомый вклад в развитие патологической физиологии.

После 1918 г. в Украине создаются новые медицинские институты, открываются новые кафедры патологической физиологии. В 1918 г. — в Екатеринославском (в дальнейшем — Днепропетровском) университете (первый заведующий — профессор А.И. Тальянцев, оригинальный и одаренный экспериментатор, ученик профессора А.Б. Фохта), в 1920 г. — в Крымском медицинском институте (организатор кафедры — профессор А.В. Репрëв), в 1933 г. — в Донецком медицинском институте (первый заведующий — профессор Н.П. Вашетко), в 1936 г. — в Винницком медицинском институте (организатор кафедры — профессор М.М. Смык), в 1946 г. — в Черновицком медицинском институте (кафедру возглавил профессор И.Г. Федоров), в 1948 г. — в Ивано-Франковском медицинском институте (первый заведующий — профессор М.М. Смык), в 1957 г. — в Луганском (организатор кафедры — профессор М.М. Смык) и Тернопольском медицинских институтах (кафедру организовал и на протяжении 20 лет возглавлял профессор Э.Н. Бергер, ученик Д.Е. Альперна), в 1965 г. — в Запорожском медицинском институте (профессор Ю.Н. Орестенко). Кафедры на медицинских факультетах университетов были созданы и в послевоенное время: в 1947 г. — в Ужгородском государственном университете (доцент И.М. Кудиенко), а в 1993 г. — в Сумском государственном университете (профессор А.В. Атаман).

Этот очерк истории украинской патологической физиологии, особенно на начальном этапе возникновения и становления ее как учебной дисциплины и науки, был бы неполным без раскрытия ее естественных связей с другими признанными патофизиологическими школами, в первую очередь петербургской и московской. О том, что связи трех научных школ, возникших почти одновременно, были плодотворными, свидетельствует постоянный обмен информацией и опытом между выдающимися их представителями. Естественно, что таким образом происходило и взаимообогащение научных направлений.

Большую роль в слаженной деятельности научных и педагогических коллективов играет Научное общество патофизиологов Украины, которое возглавляли и возглавляют выдающиеся патофизиологи: академик АН УССР Р.Е. Кавецкий (1954—1958), академик АМН СССР Н.Н. Сиротинин (1958—1966), член-корреспондент АМН СССР Н.Н. Зайко (1966—1991), академик НАН Украины А.А. Мойбенко (с 1992 г.).

Знаменательным событием для развития патологической физиологии на современном этапе и координации научных исследований в различных ее направ-



А.В. Репрëв
(1853—1930)

лениях, а также для преподавания этой дисциплины в университетах мира стало создание на Учредительном международном конгрессе, состоявшемся в 1991 г., Международного общества по патофизиологии со штаб-квартирой в Москве (основатель — академик Г.Н. Крыжановский) и издание в Японии (г. Киото) научного журнала “Pathophysiology”.

Это позволило объединить усилия патофизиологов разных стран мира для решения актуальных научных вопросов в области патологической физиологии. На конгрессах широко обсуждались и актуальные вопросы преподавания патологической физиологии как фундаментальной профессионально ориентированной медицинской дисциплины на медицинских факультетах университетов мира.

Часть первая

ОБЩАЯ НОЗОЛОГИЯ

Глава I

ОБЩЕЕ УЧЕНИЕ О БОЛЕЗНИ

Учение о болезни, или общая нозология (от греч. νόσος — болезнь), относится к древнейшим проблемам медицины. Состояния здоровья и болезни, как правило, чередуются и зачастую переходят одно в другое без заметных границ. Для врача важно знать общие критерии, которые бы давали ему возможность безошибочно отличать здоровье от болезни.

ЗДОРОВЬЕ

В практической деятельности врача часто используются такие понятия, как нормальная температура тела, нормальное артериальное давление и т. п. При этом речь идет об усредненных значениях тех или иных показателей в определенной популяции. Показатели, определяемые наиболее часто, считаются нормальными, а человек, у которого они определяются, — здоровым. Однако эти показатели могут значительно варьировать в зависимости от изменений окружающей среды, социально-бытовых условий, возраста человека, и поэтому их не всегда можно использовать для определения состояния здоровья.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 1946 г. в преамбуле своего устава приняла следующее определение: “Здоровье — это состояние полного физического, психологического и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов”. Конечно, такое определение является обобщенным и скорее всего характеризует то, к чему нужно стремиться.

Здоровье — это прежде всего состояние ничем не ограниченной реализации генетически запрограммированных процессов саморегуляции, самообновления и самовоспроизведения организма, при котором наблюдается соответствие структуры и функции, а также способность регуляторных систем поддерживать постоянство внутренней среды (гомеостаз).

Эта способность обеспечивается возможностью организма в ответ на влияние многочисленных факторов окружающей среды отвечать приспособительными реакциями, адекватными по характеру и силе, времени возникновения и продолжи-

тельности, которые свойственны большинству людей данной популяции. Заключение о здоровом или нездоровом, нормальном или ненормальном состоянии организма делают на основании антропометрических, физиологических и биохимических исследований. Для оценки состояния здоровья человека имеют значение и социальные критерии, прежде всего возможность осуществлять трудовую деятельность.

БОЛЕЗНЬ

Болезнь — это нарушение нормальной жизнедеятельности организма при воздействии на него вредных факторов, в результате чего снижаются его приспособительные возможности, трудоспособность и повышается вероятность смерти.

Данное определение основывается на том положении, что нормальная жизнь является результатом постоянного приспособления организма к условиям окружающей среды, которые непрерывно меняются. В случае снижения этих возможностей болезнетворный фактор (очень сильный раздражитель) может вызвать изменения, способные привести к нарушению гомеостаза и такой важной функции человека, как трудоспособность.

В развитии болезни всегда происходят два противоположных процесса. Один из них И.П. Павлов назвал физиологической защитой от болезни, другой — собственно патологическим, или поломкой. Например, при абсцессе обнаруживают патологические признаки (гибель ограниченного участка ткани, боль), а одновременно с ними — и защитные реакции, которые мобилизует организм (эмиграция лейкоцитов, фагоцитоз, образование барьера вокруг очага воспаления и т. п.). При лихорадке одновременно с высокой температурой тела, головной болью и другими проявлениями, снижающими трудоспособность человека, наблюдаются более активная выработка антител, активация фагоцитоза и т. п., т. е. “меры против болезни”.

Патология и защита от болезни существуют неразрывно, и нет болезни, если не наблюдается такое единство. Полное отсутствие защитных реакций означает смерть. Полное отсутствие патологии означает здоровье.

Изложенное выше свидетельствует о том, что болезнь — это единство двух противоположных тенденций: разрушительной и защитной, которые находятся в постоянной борьбе. Эта борьба является главным моментом, “создающим” болезнь, предоставляет ей определенную направленность, течение. Сложность заключается в том, что в процессе болезни иногда очень тяжело отличить собственно болезнь от защитной реакции. Умение различать их — едва ли не главнейшая задача врача. Применять ли жаропонижающие средства при лихорадке? Удалять ли миндалины при хроническом тонзиллите? Снижать ли артериальное давление при выраженном атеросклерозе? Правильную тактику врачу подскажет понимание болезни как единства и борьбы противоположностей. Нужно стремиться и к тому, чтобы устранить собственно патологические процессы и вместе с тем стимулировать защитные реакции.

Однако достичь этого удастся не всегда. Часто лечебные мероприятия, направленные на угнетение болезнетворного фактора, в той или иной степени угнетают и защитные силы организма (например, лучевая терапия при раке, некоторые лекарственные средства, которые одновременно с пользой наносят вред).

Анализ болезни по уровням абстракции. В патологической физиологии принято рассматривать болезнь на четырех уровнях (рис. 1). На наивысшем уровне болезнь представляется как абстракция, *философское обобщение*. Например, “болезнь — жизнь в ненормальных условиях” (Р. Вирхов).

Более низким уровнем обобщения является распространенное в патологии понятие о *типических патологических процессах*. К ним относятся патологические процессы, которые развиваются по одинаковым законам, независимо от особенностей причины, вызывающей их, локализации патологического очага и вида животных. Ярким примером типических патологических процессов служит воспаление. Оно развивается и у лягушки, и у кролика, и у человека, причем основные его закономерности одинаковы.

Представление о типических патологических процессах важно для врача в ходе его размышления от общего к частному, конкретному. Как отмечалось ранее, типический патологический процесс не связывают с какой-то одной причиной, тем или иным видом животных или органом. Конкретизация происходит в процессе дедуктивного мышления, когда врач точно устанавливает причину болезни (например, микобактерии туберкулеза), ее патогенез (в зависимости от преобладающего патологического процесса — воспалительного или опухолевого происхождения, обусловленного нарушением обмена веществ или периферического кровообращения и др.), определяет поврежденный орган. Тогда осуществляется переход от абстрактного третьего уровня к более конкретному представлению о болезни, например, о туберкулезе легких, раке желудка, сахарном диабете, ишемической болезни сердца. Это тот уровень анализа по степени обобщения, когда формируется представление о *нозологической форме болезни*.

В конечном итоге в своей практической деятельности врач во время анализа болезни должен перейти к максимальной конкретизации не только причин, патогенеза и локализации болезни, но и индивидуальных ее проявлений. Так возникает представление о *диагнозе заболевания* у конкретного человека, например: воспаление — туберкулезное — легких — у больного Н. (пол, возраст и др.).

Болезнь человека и социальные факторы. Человек — существо социальное, поэтому его болезнь характеризуется многими особенностями. Прежде всего это касается причин болезни. Для животных среда состоит из физических, химических и биологических факторов, для человека она обогащается, а вместе с тем и усложняется социальными факторами, причем их роль возрастает.

О роли социальных факторов свидетельствуют, например, важные изменения структуры заболеваемости в связи с урбанизацией, увеличением продолжительности жизни населения. Тревожные данные о повышении во всем мире частоты сердечно-сосудистых заболеваний, болезней опухолевого, аллергического происхождения, неврозов свидетельствуют о важной роли загрязнения окружающей

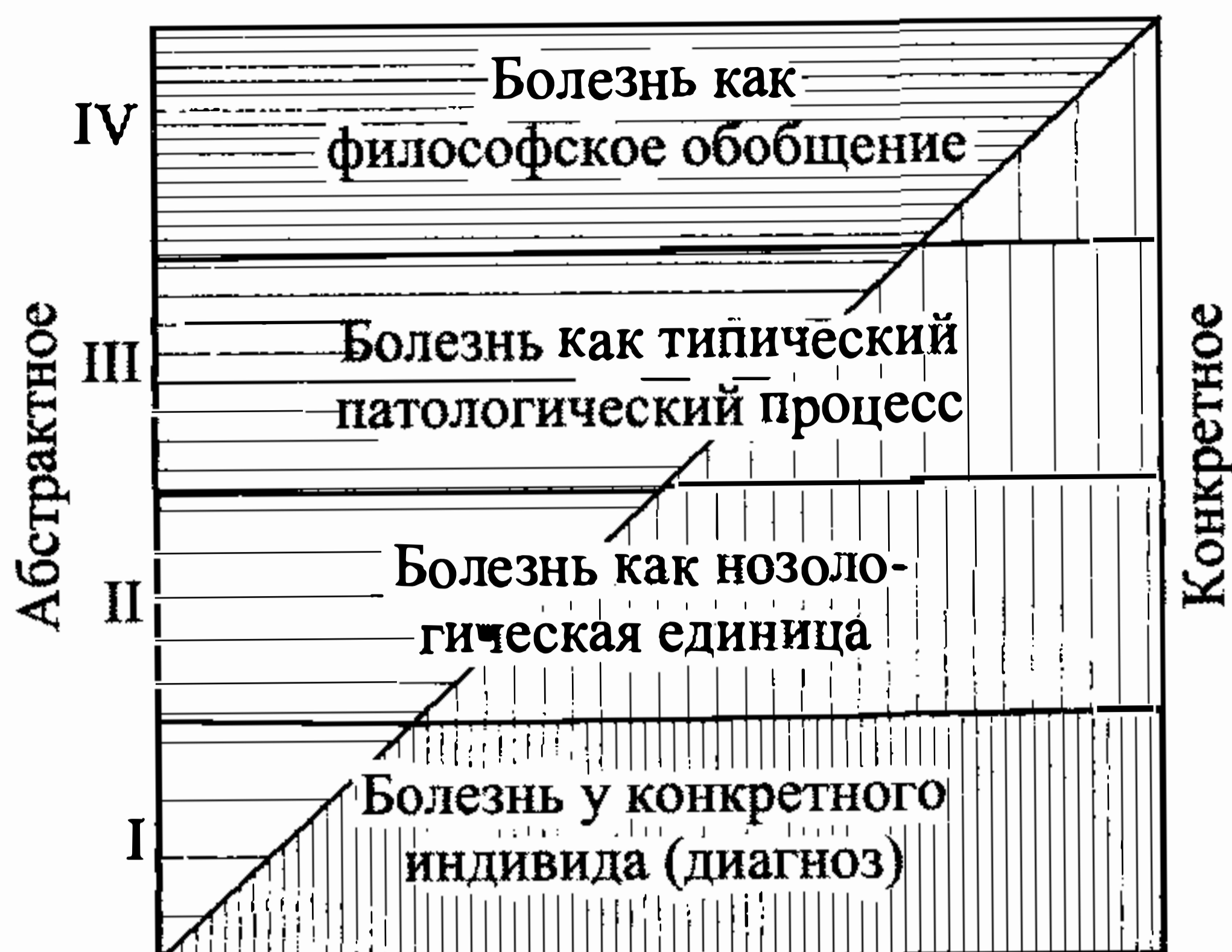


Рис. 1. Уровни болезни (I—IV) и соотношение абстрактного и конкретного на каждом из них

среды, условий труда и быта (например, напряженный ритм городской жизни, современного производства).

Социальная сторона болезни определяется также тем, что болезнь нарушает трудовую деятельность человека или коллектива людей, нанося материальный и моральный ущерб как конкретному человеку, так и обществу в целом.

Итак, в болезни человека и животных есть общие (отсюда значение экспериментального моделирования болезней) и отличительные признаки. Единство социальных и биологических факторов создает ту особую картину, которая характеризует болезнь человека.

Человек зависит от природы, но и природа не в меньшей степени зависит от человека. Раньше экология изучала процессы равновесия, которые эволюционно сложились в природе (выживание, развитие, размножение). Теперь понятие “экология” без человека теряет свой смысл — настолько велико вмешательство человека в природу. Отрицательные последствия этого вмешательства (загрязнение окружающей среды, дефицит кислорода, пресной воды) входят в понятие “причина болезни”. Кроме того, понятие “экология человека” имеет и другой, не менее важный смысл. Оно охватывает важнейшие проблемы и тенденции современности, прежде всего защиту природы, охрану окружающей среды ради здоровья человека.

Давая определение болезни, выделяют критерии, которые были бы наиболее постоянными. Относительно болезни человека таким критерием служит ограничение трудоспособности или ее потеря, т. е. нарушение важнейшей социальной функции человека.

У больного человека складываются новые отношения с окружающей средой. Жизнь продолжается, но она “стеснена”, не свободна. “Что такое болезнь, как не стесненная в своей свободе жизнь?” (К. Маркс). С этим философским определением болезни перекликается определение А.А. Богомольца: “Болезнь — это нарушение равновесия организма и среды”.

Все эти определения раскрывают лишь одну сторону заболевания — разрушительную. Однако всегда нужно помнить, что болезнь — это не пассивное нарушение функций поврежденных органов и систем, а борьба организма с болезнетворным фактором. Эту сторону болезни удачно раскрывает определение С.П. Боткина: “Реакция организма на вредное влияние окружающей среды и представляет суть болезни”.

Принципы классификации болезней

В настоящее время насчитывается около 4000 болезней (нозологических форм), из которых почти 2500 имеют наследственную природу. Количество их постоянно изменяется. Некоторые нозологические формы расчлняются. Одни болезни исчезают, другие появляются. Например, лучевая болезнь не существовала, пока не было применено рентгеновское излучение. Космическая медицина появилась только после полета человека в космос.

В основу действующей Международной классификации болезней (ее пересмотр осуществляется ВОЗ каждые 10 лет) положено несколько *критериев* (принципов):

1. *Этиологический*; основывается на общности причины для группы болезней (например, болезни приобретенные и наследственные, инфекционные и неинфекционные).

2. *Топографоанатомический*; дает возможность рассматривать болезни на уровне органов и систем (болезни сердца, почек, печени и др.). Эта классификация не раз подвергалась серьезной критике на том основании, что болезни органа вообще не бывает, любая область повреждения неизбежно вовлекает в реакцию весь организм. Однако эта классификация является распространенной, поскольку удобна на практике. Кроме того, она отвечает современной тенденции к специализации врачебной помощи. Данная классификация сочетается с классификацией по функциональным системам: болезни системы крови, нервной, эндокринной, иммунной систем и т. д.

3. *По возрасту и полу*; различают болезни детского (в том числе перинатального), пожилого и старческого возраста. В последнее время геронтология и гериатрия выделены в самостоятельные науки, значение которых возрастает в связи с увеличением продолжительности жизни населения и количества лиц пожилого возраста среди пациентов. Специальным разделом медицины является гинекология. Также существуют болезни мужского пола, которые изучает андрология.

4. *Экологический*; учитывает роль условий существования человека в возникновении болезней. Температура воздуха, атмосферное давление, солнечное освещение, чередование дня и ночи, содержание макро- и микроэлементов в питьевой воде, почве, продуктах питания сказываются на состоянии здоровья населения определенных регионов. В связи с этим выделяют болезни Крайнего Севера, умеренного климата, тропические болезни. Это краевая, или географическая, патология (малярия, серповидно-клеточная анемия, эндемический зоб, подагра, флюороз и др.).

5. *По общности патогенеза* — болезни аллергического, воспалительного, опухолевого и другого происхождения.

6. *Социальный*; различают болезни профессиональные, военного времени, болезни цивилизации.

7. *По характеру течения* — острые и хронические болезни.

8. *В зависимости от методов лечения* — болезни хирургического и терапевтического профиля.

В последней (10-го пересмотра) Международной классификации болезней (МКБ-10) выделен 21 класс болезней преимущественно по топографоанатомическому принципу (лишь частично по этиологии и патогенезу). Более детальную разработку классификаций болезней соответствующих классов осуществляют эксперты ВОЗ, учитывая и другие приведенные принципы.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ, ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС, ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ

Патологическая реакция — это неадекватная по силе или направленности, вредная или нецелесообразная реакция организма на действие как патологических, так и физиологических факторов.

Патологический процесс — это сочетание местных и общих реакций, возникающих в организме в ответ на повреждающее действие болезнетворного фактора. Развитие патологического процесса зависит как от этиологического фактора, так и реактивных свойств организма. Повреждающий фактор может прекратить свое

действие, а патологический процесс продолжает развиваться согласно программе, возникшей и закрепленной в ходе эволюции (например, острое воспаление).

Патологическое состояние — это патологический процесс, который развивается медленно. Наблюдающиеся при этом нарушения малодинамичны. Они остаются почти неизменными на протяжении длительного времени (годы, десятилетия). Патологическое состояние часто является результатом патологического процесса. Так, воспаление роговицы (патологический процесс) может закончиться образованием бельма (патологическое состояние), которое сохраняется на всю жизнь, язва желудка — рубцеванием и сужением привратника. В дальнейшем это может стать условием для перехода указанного патологического состояния в другой патологический процесс. Например, на месте послеожогового рубца под влиянием канцерогенных факторов может образоваться раковая опухоль.

Наличие патологического процесса или патологического состояния еще не означает существование болезни в полном ее объеме. Однако это может произойти, если организм ослаблен или процесс приобретает значительное распространение и особую агрессивность. Например, воспаление волосяного фолликула — фурункул — является патологическим процессом на коже, а не болезнью. Возникновение множественных фурункулов может обусловить развернутую клиническую картину болезни с лихорадкой, интоксикацией и т. п.

Особую категорию патологических состояний представляет недостаточность органов и систем — нарушение функции центральной нервной системы (ЦНС), эндокринная, почечная, печеночная, дыхательная недостаточность и т. д. Их особенностью является острый или хронический, компенсированный или декомпенсированный характер.

Типические патологические процессы

Типические патологические процессы развиваются по основным закономерностям, независимо от причины, локализации, вида животных. Иными словами, это процессы, которые большей частью происходят одинаково при различных патогенных влияниях, в разных органах и у разных животных. Это воспаление, лихорадка, опухоль, гипоксия, голодание, гиперемия, тромбоз, эмболия, ишемия, типические нарушения обмена веществ. Тот факт, что все животные и человек одинаково (в основном) голодают, одинаково реагируют на недостаток кислорода, что у всех животных и человека по одинаковым законам развивается воспаление, свидетельствует о том, что эти процессы сформировались эволюционно и возможность их развития наследуется. Конечно, воспаление или опухоль у разных биологических видов имеют свои особенности, однако патологическая физиология абстрагируется от деталей и видит свою задачу в том, чтобы выявить общие признаки и тем самым приблизиться к пониманию закономерностей развития патологических процессов у человека.

ОСНОВНЫЕ ПЕРИОДЫ (СТАДИИ) РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ

В развитии болезни различают четыре периода (стадии): латентный, продромальный, период разгара болезни и период завершения болезни. Такая периодизация сформировалась на основании клинического анализа острых инфекционных болезней (брюшного тифа, скарлатины и т. п.). Течение других заболеваний (сер-

лечно-сосудистых, эндокринных, онкологических) происходит по иным закономерностям, и поэтому приведенную периодизацию к ним применять нельзя. А.Д. Адо выделял три стадии развития болезни: начало, собственно болезнь, исход.

Латентный период (относительно инфекционных болезней — инкубационный период) длится с момента влияния на организм этиологического фактора до появления первых клинических признаков болезни. Этот период может быть коротким (например, под влиянием сильнодействующих ядовитых веществ) и очень длительным, как в случае проказы (несколько лет). Латентный период следует учитывать во время проведения различных профилактических мероприятий (изоляция в случае инфекции), а также при лечении, которое нередко бывает эффективным только в этот период (бешенство).

Продромальный период — промежуток времени от появления первых признаков болезни до возникновения развернутой клинической картины. Иногда данный период выражен (крупозная пневмония, дизентерия), в других случаях характеризуется слабыми, но четкими симптомами. При горной болезни, например, это беспричинное веселье (эйфория), при кори — пятна Бельского—Филатова—Коплика и др. Такие признаки важны для дифференциальной диагностики. Вместе с тем выделение продромального периода при многих хронических болезнях часто затруднено.

Период выраженных проявлений, или разгара болезни, характеризуется полным развитием клинической картины: судороги при недостаточности паращитовидных желез, лейкопения — при лучевой болезни, типичная триада (гипергликемия, глюкозурия, полиурия) — у больных сахарным диабетом.

Исход (завершение) болезни может быть различным: выздоровление (полное и неполное), рецидив, переход в хроническую форму, смерть.

Выздоровление — это процесс, который характеризуется ликвидацией нарушений жизнедеятельности, вызванных болезнью, восстановлением нормальных связей организма с внешней средой, для человека — это прежде всего восстановление трудоспособности.

Выздоровление может быть полным и неполным. *Полное выздоровление* — это состояние, при котором исчезают все проявления болезни, а организм полностью восстанавливает свои приспособительные возможности.

В случае *неполного выздоровления* наблюдаются выраженные последствия болезни. Они сохраняются длительно, иногда — всю жизнь (сращение листков плевры, сужение митрального отверстия). Отличие между полным и неполным выздоровлением относительное. Выздоровление может быть практически полным, несмотря на стойкий анатомический дефект (например, отсутствие одной почки, если другая полностью компенсирует ее функцию). Не следует думать, что выздоровление начинается после того, как прошли предыдущие стадии болезни. Процессы выздоровления запускаются с момента возникновения болезни.

Представление о *механизмах выздоровления* основывается на том общем положении, что болезнь — это единство двух противоположных явлений: собственно патологического и защитно-компенсаторного. Преобладание одного из них определяет исход болезни. Выздоровление наступает в том случае, если комплекс приспособительных реакций оказывается достаточно сильным, чтобы компенсировать возможные нарушения.

Среди механизмов выздоровления различают срочные (аварийные) и отсроченные (продолжительные). К срочным механизмам относятся такие рефлекторные защитные реакции, как изменение дыхания и кровообращения, выделение адреналина и глюкокортикоидов при стрессовых ситуациях, а также все механизмы, направленные на сохранение постоянства внутренней среды (рН, уровень глюкозы в крови, парциальное давление крови и т. п.). Отсроченные механизмы проявляются несколько позднее и действуют на протяжении всего периода заболевания. Они осуществляются прежде всего за счет резервных возможностей функциональных систем. Сахарный диабет не возникает в случае потери даже 3/4 островков поджелудочной железы. Человек может жить с одним легким или одной почкой. Здоровое сердце при нагрузке может выполнять работу в 5 раз большую, чем в состоянии покоя.

Нарастание функции происходит не только за счет введения в действие структурно-функциональных единиц, которые раньше не работали (например, нефронов), но и повышения интенсивности их работы, что, в свою очередь, обуславливает активацию пластических процессов и нарастание массы органа (гипертрофия) до уровня, когда нагрузка на каждую функционирующую единицу массы органа не превышает нормальные показатели.

Рецидив — это новое проявление болезни после мнимого или неполного ее прекращения (например, возобновление приступов малярии после более или менее продолжительного межприступного периода).

Аналогично может возникать рецидив воспаления легких, колита и т. п.

Переход в хроническую форму — медленное течение болезни с длительными периодами ремиссии (месяцы и даже годы). Такое течение обусловлено вирулентностью возбудителя и, в основном, реактивностью организма. Так, у лиц пожилого и старческого возраста некоторые болезни (пневмония, колит) носят хронический характер.

Терминальное состояние — это обратимое состояние угасания функций организма, предшествующее биологической смерти. В нем можно выделить несколько состояний: преагональное, агонию, клиническую смерть.

Преагональное состояние (преагония) — терминальное состояние, которое предшествует агонии, характеризуется различной продолжительностью (часы, дни), одышкой, снижением артериального давления до 60 мм рт. ст. и ниже, тахикардией, развитием торможения в высших отделах ЦНС. У человека наблюдается помрачение сознания. Преагония переходит в агонию.

Агония (от греч. *αγῶνια* — борьба) — терминальное состояние, предшествующее наступлению смерти; характеризуется постепенным глубоким нарушением функций организма, особенно коры полушарий большого (головного) мозга, с одновременным возбуждением продолговатого мозга и чрезвычайным напряжением защитных функций, которые уже теряют свою целесообразность (судороги, терминальное дыхание). Продолжительность агонии составляет 2—4 мин, иногда больше.

Клиническая смерть — терминальное состояние, которое развивается после прекращения дыхания и работы сердца и приводит к необратимым изменениям в высших отделах ЦНС. На этом этапе еще происходит обмен веществ, и жизнь может быть восстановлена. Именно поэтому стадия клинической смерти привлекает особое внимание клиницистов и экспериментаторов.

Опыты на животных, прежде всего на собаках, дали возможность детально изучить функциональные, биохимические и морфологические изменения на всех этапах умирания.

Умирание — процесс прекращения жизнедеятельности организма. Он происходит постепенно, даже в случае, казалось бы, мгновенной смерти. В результате нарушения целостности организм перестает быть саморегулирующейся системой. При этом сначала разрушаются те системы, которые объединяют организм в единое целое. Это прежде всего нервная система. Вместе с тем низшие уровни регуляции в определенной степени сохраняются. В нервной системе наблюдается определенная последовательность умирания разных ее отделов. Наиболее чувствительна к гипоксии кора большого мозга. При асфиксии или острой кровопотере сначала происходит активация нейронов. В связи с этим возникают двигательное возбуждение, ускорение дыхания и пульса, повышение артериального давления. Затем наступает торможение в коре, которое играет защитную роль, поскольку на некоторое время может сохранить клетки от гибели. В случае дальнейшего умирания процесс возбуждения, а затем торможения и истощения распространяется ниже, на ствол головного мозга и сетчатое вещество (ретикулярную формацию). Эти филогенетически наиболее древние отделы мозга более устойчивы к кислородному голоданию (центры продолговатого мозга могут выдерживать недостаток кислорода в течение 40 мин).

В такой же последовательности происходят изменения в других органах и системах. При смертельной кровопотере, например, на протяжении первой минуты дыхание резко углубляется и ускоряется. Затем нарушается его ритм, вдохи становятся то очень глубокими, то поверхностными. В конечном итоге возбуждение дыхательного центра достигает максимума, который проявляется особенно глубоким дыханием с выраженным инспираторным характером, после чего дыхание ослабляется или даже прекращается. Это терминальная пауза, которая длится 30—60 с. Затем дыхание временно восстанавливается, приобретая характер редких, сначала глубоких, а потом все более поверхностных вдохов. Вместе с дыхательным активизируется и сосудодвигательный центр. Тонус сосудов повышается, сокращения сердца усиливаются, однако в скором времени прекращаются, и тонус сосудов резко снижается.

Следует отметить, что после прекращения работы сердца система, которая генерирует и проводит возбуждение, продолжает функционировать еще достаточно долго. Согласно данным электрокардиограммы (ЭКГ), биотоки сохраняются на протяжении 30—60 мин после исчезновения пульса.

При умирании происходят характерные изменения обмена веществ, обусловленные преимущественно кислородным голоданием, которое все более усугубляется. Окислительные пути метаболизма блокируются, и организм получает энергию за счет гликолиза. Усиление этого типа обмена веществ имеет компенсаторное значение, но его низкая эффективность неизбежно приводит к декомпенсации, усугубляющейся в результате ацидоза. Наступает клиническая смерть: прекращаются дыхание, кровообращение, исчезают рефлексy, однако обмен веществ, хотя и на очень низком уровне, еще продолжается, поддерживая “минимальную жизнь” нервных клеток. Именно этим объясняется обратимость процесса клинической смерти, т. е. в данный период возможно оживление.

Биологическая смерть — необратимое прекращение жизнедеятельности организма, неминуемая завершающая стадия его индивидуального существования.

Реанимация, или *оживление*, организма охватывает мероприятия, направленные прежде всего на восстановление кровообращения и дыхания: массаж сердца, искусственная вентиляция легких, дефибриляция сердца. Для проведения последнего мероприятия необходима соответствующая аппаратура, поэтому его осуществляют в специальных условиях.

Очень важными являются вопросы о сроках, на протяжении которых возможна и целесообразна реанимация. Ведь оживление оправдано лишь в случае восстановления нормальной психической деятельности. Благодаря исследованиям академика АМН СССР В.А. Неговского и его последователей принято считать, что положительный результат реанимации возможен не позднее чем через 5—6 мин после начала клинической смерти. Если процесс умирания происходит на фоне резкого и быстрого истощения резервов креатинфосфата и аденозинтрифосфата (АТФ), то период клинической смерти еще короче. Однако в условиях гипотермии оживление возможно даже через 1 ч после наступления клинической смерти.

УЧЕНИЕ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология (от греч. *αἰτία* — причина, *λόγος* — учение) — *учение о причинах и условиях развития болезни.*

Первый вопрос, который возникает у врача при столкновении с болезнью, касается ее причины, поскольку выявить причину болезни означает найти путь к ее лечению и профилактике. Однако часто это оказывается очень нелегкой задачей. В разное время в медицине ее решали по-разному, в зависимости от общего уровня развития науки, а также мировоззрения врачей, т. е. той методологической позиции, на которой они стояли. Теория причинности в патологии — всегда “дитя своего времени”. Она является сугубо исторической, хотя сам принцип причинности незыблемый, абсолютный, поскольку в его основе лежит философское понятие о *детерминизме* (от лат. *determino* — ограничиваю, определяю) — учении о всеохватывающей объективной универсальной взаимосвязи и причинной обусловленности процессов и явлений природы, общества и мышления. Принцип причинности в патологии означает, что любые изменения в состоянии живой системы детерминированы взаимодействием этой системы с факторами окружающей и внутренней среды.

В период, когда медицина как наука еще не существовала, причиной болезни считали злой дух, который вселялся в человека и приносил ему страдания. Религия способствовала этим представлениям, проповедовала, что излечить болезнь можно, выгнав злого духа с помощью божественного начала. Существовало и другое представление, согласно которому болезнь — результат гнева Божьего, которого необходимо умиловить молитвой и жертвованием.

Положение существенным образом изменилось в конце XIX в., когда были выявлены возбудители многих инфекционных болезней. Открытия Л. Пастера, Р. Коха и других ученых того времени имели важное значение для материалистического понимания этиологии болезней. Под влиянием этих открытий значительно активизировались дальнейшие поиски причин болезней, причем не только инфекционного, но и неинфекционного происхождения. В связи с этим возникло и некоторое время существовало мнение о причинности в медицине, известное как *монокаузализм*.

Монокаузализм (от греч. *μόνος* — один и лат. *causa* — причина) — направление в этиологии, согласно которому любая болезнь имеет одну-единственную

причину и столкновение организма с ней должно непременно привести к возникновению болезни. На первый взгляд это кажется убедительным, однако, как выяснилось, такая убедительность мнимая. Во-первых, не каждая болезнь вызывается бактериями. Кроме того, наличие их в организме еще не означает развитие болезни. В организме на протяжении длительного времени могут находиться инфекционные возбудители, а человек остается здоровым (бактерионосительство).

При вскрытии трупов людей, умерших не от туберкулеза, в 95 % случаев был выявлен первичный аффект. Это объясняется инфицированностью данных лиц микобактериями туберкулеза, которая при жизни не сопровождалась явными признаками заболевания.

Далее выяснилось, что при заражении группы людей одним и тем же видом патогенных микроорганизмов реакция их нередко бывает различной: у одних развивается тяжелая форма, у других — слабая, третьи — совсем не болеют. Эти наблюдения поколебали концепцию монокаузализма.

Монокаузализм не смог определить правильный путь решения проблемы. Он не учитывал взаимодействие болезнетворного фактора и организма, изменчивость первого и большие защитные возможности второго, а также то, что причина болезни действует не одна. Вместе с ней организм ощущает влияние и многих других факторов, которые могут способствовать или препятствовать действию причинного фактора.

Монокаузализм как этап в учении о причинах болезней был закономерным и нужным, поскольку отображал более прогрессивные взгляды на этиологию болезней.

В начале XX в. получила распространение другая доктрина, известная как кондиционализм.

Кондиционализм (от лат. *conditionalis* — условный) — направление в этиологии, основные положения которого состоят в том, что понятие о механической причинности и каузальное мышление в целом устарели. Научный подход должен сводиться не к поиску причин болезни, а к рассмотрению и оценке всей совокупности условий, при которых эта болезнь проявилась. Все условия принципиально равнозначны.

М. Ферворн (1912) утверждал, что причин болезней не существует и поиски их напрасны. Тот, кто ищет причину, обнаруживает лишь недостаточность своего мышления, он уподобляется дикарю, который думает, что “после этого” означает “в результате этого”, например, причиной дня является ночь. На самом деле болезнь возникает в результате действия многих факторов, и ни один из них не может быть выделен, возвышен над другими и назван причиной. Все эти факторы — условия, и полный анализ может быть достигнут лишь в том случае, если все они будут изучены. Выделение одного из факторов ничего не изменяет, поскольку является субъективным мнением врача.

Мнимая убедительность этих доказательств привлекла в свое время внимание многих исследователей. Кондиционализм и в настоящее время достаточно распространен.

Философской основой возникновения кондиционализма является *махизм*. Как махизм, так и кондиционализм носят субъективно-идеалистический характер: отрицается объективное существование законов природы и выдвигается утверждение, что закономерность порождается субъективной деятельностью чело-

века. Э. Мах писал, что материя как объективная реальность не существует, она существует лишь в наших ощущениях как субъективная реальность. В то же время некоторые представители указанного направления (Р.О. Шор, А. Опель) формально не поддерживали позиции махизма, считая условия объективно существующими вне нашего сознания.

В целом кондационализм обезоруживает врача. Поскольку отсутствует причина, то нет нужды искать ее и бороться против нее. Вместе с тем изучить все условия болезни, выделить важнейшее в индивидуальном варианте течения практически невозможно. По этим причинам кондационализм как научное направление не является убедительным и продуктивным.

Конституционализм — еще одно важное направление в общей этиологии, которое акцентирует внимание на решающем значении в возникновении и развитии болезней наследственной патологии метаболизма, функции и структуры соответствующих органов и систем. Следовательно, неполноценность генотипа является отклонением от нормального типа его конституции. Такие аномалии конституции существенным образом влияют на реактивность организма, его способность отвечать определенным образом на изменения окружающей и внутренней среды. Естественно, что приспособительные возможности организма к таким изменениям ограничены.

Современная медицина не может обойтись без знания роли нарушений психической сферы организма в возникновении соматических болезней — **психосоматического направления** в общей этиологии. Для его обоснования англичанин А. Холлидей (1949) и американец Ф. Александер (1950) использовали давние наблюдения относительно возможности развития ятрогенных (от греч. *iáτρος* — врач) болезней, о значении пережитых страданий в возникновении сахарного диабета, артериальной гипертензии, пептической язвы и рака, а также более современные данные о так называемых болезнях цивилизации как своеобразной “расплаты за прогресс”, о способности ЦНС “сохранять следы” от полученных на протяжении жизни отрицательных влияний.

Особое значение разработчики *психосоматической модели медицины* уделяют конфликтам раннего детского возраста (несвоевременное и неполное удовлетворение пищевого инстинкта — до 6 мес., эмоциональная атмосфера в семье в период наиболее интенсивной реализации естественной потребности ребенка анализировать вещи и окружение — от 6 мес. до 3 лет, а также в период формирования чувства собственного достоинства, собственного “Я” и своего места в семье, коллективе — от 3 до 6 лет) как причинам развития соматических болезней. Такие конфликты между инстинктами ребенка и возможностью их удовлетворить вызывают формирование заторможенного или явно агрессивного поведения, истерии и, как результат, нарушение нервной регуляции внутренних органов и развитие болезней.

В связи с прогрессирующим ростом заболеваемости так называемыми основными неинфекционными болезнями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет, ожирение, атеросклероз, рак), на долю которых приходится 80—85 % заболеваемости патологией неинфекционного происхождения, в последней четверти XX в. предложены еще две концепции общей этиологии.

Онтогенетическая модель медицины (Ф. Людвиг, 1980), согласно которой большое значение в возникновении основных неинфекционных болезней имеют закономерно усиливающиеся отклонения важнейших гомеостатических констант (артериального давления, уровня глюкозы, холестерина в крови и т. п.) не только в связи с ростом и развитием в детском и подростковом возрасте, но и в дальнейшие возрастные периоды, когда рост и развитие прекращаются, а отклонения гомеостатических констант усиливаются.

Известный русский геронтолог профессор В.М. Дильман (1987) к онтогенетической концепции этиологии предлагает добавить *аккумуляционную*. По его мнению, развитие основных неинфекционных болезней (по проявлениям они являются дегенеративными, инволюционными, регрессивными) обусловлено накоплением ошибок обмена веществ в результате действия как внешних, так и внутренних факторов со стойкими нарушениями гомеостаза. Предложенная модель медицины была также названа *инволюционной*, или *метаболической*. Прогрессирующие нарушения метаболизма, согласно современным представлениям, могут быть следствием накопления соматических мутаций и эпигенетического изменения активности генов.

Завершая этот краткий исторический обзор основных направлений общей этиологии, нужно привести *основные положения материалистической диалектики* о причинности в патологии: 1) все явления в природе имеют свою причину; 2) причина материальна, она существует независимо от нас; 3) причина болезни взаимодействует с организмом; 4) причина придает процессу (болезни) специфичность; 5) причина действует при определенных условиях, которые могут повлиять на окончательный результат.

К важнейшим из перечисленных выше положений относятся признание объективной реальности причины и ее взаимодействие с организмом. Это следует подчеркнуть, поскольку ни один материальный фактор (микроорганизм, онкоген, яд) не является причиной болезни (фурункулез, рак, отравление) до тех пор, пока он не подействовал на организм и последний не среагировал. При этом изменяются обе стороны: в организме, например, вырабатываются антитела, в микробе происходят мутации, изменяются его наследственные свойства. Следовательно, причина вне взаимодействия отсутствует. Правильным ответом на вопрос: “Что является причиной — вещь или взаимодействие?” — был бы: “Взаимодействие вещей”.

В конце концов, причиной можно назвать лишь то, что придает патологическому процессу специфичность, т. е. среди многих факторов, влияющих на организм, существует один, который наделяет этот процесс своеобразными, неповторимыми признаками. Все остальное — это условия. С учетом сказанного выше исследователь ищет причину и, найдя ее, определяет пути устранения не только болезни, но и самой возможности ее возникновения. И какими бы важными ни были условия развития болезни, они не могут создать нозологическую единицу.

В том случае, если причина болезни в настоящее время неизвестна и если еще не выделен из многих известных факторов один, соответствующий вышеупомянутому требованию, тогда в борьбе с болезнью может быть эффективным устранение какого-либо условия (например, осушение болот, где размножается малярийный комар). Можно вылечить больного, повысив неспецифическую резистентность его организма. Однако нельзя сказать, что причиной пневмонии является ослабление организма, а не пневмококк.

В медицине распространено мнение, согласно которому одна болезнь может возникнуть по нескольким причинам. Такая полиэтиологическая точка зрения в большинстве случаев не соответствует правильному представлению об этиологии. Она лишь свидетельствует о трудностях, проблемах и недостаточности наших знаний. Мы не всегда можем отделить причину от условий, и все, что влияет на развитие процесса, называем причиной. То, что причину во многих случаях определить сложно, вовсе не дает основания считать, что их много. С методологической точки зрения это представление сходно с кондиционализмом с его отрицанием причин болезней в целом. С расширением знаний о сущности болезни используются новые, более существенные дифференциальные диагностические методы. Многие нозологические формы, которые раньше казались едиными, делятся на несколько разных болезней. Так, в старой классификации геморрагический диатез фигурировал как объединяющее понятие для всех вариантов повышенной склонности к кровоточивости, а в настоящее время он подразделен на большое количество болезней наследственного (гемофилия) или приобретенного (цинга) происхождения.

Установлено, что причиной опухолей является мутация целого ряда генов, регулирующих клеточное деление. Мутация же каждого из этих генов может иметь различную причину и происходить в разное время.

В последнее время в медицинской практике широко применяют термин “факторы риска” относительно так называемых основных неинфекционных болезней (язва желудка, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, атеросклероз и т. п.), на которые приходится львиная доля заболеваемости населения. Например, к факторам, обуславливающим атеросклероз, относятся ожирение, курение, гиподинамия, нарушение обмена липопротеидов, наследственные дефекты ферментов, стресс, сахарный диабет. Это дает возможность из большого количества внутренних и внешних факторов в каждом индивидуальном или групповом варианте течения выделить такие, которые наиболее часто приводят к формированию конкретного патологического процесса. Сложность проблемы в том, что факторами риска могут являться причина, условия или даже звенья патогенеза соответствующей болезни, а это требует отдельного анализа.

Условия возникновения болезни

Взаимодействие причины болезни с организмом всегда происходит при определенных условиях. Отличие условий от причины заключается в том, что причина одна, а условий много и что большинство из них не обязательны для возникновения болезни. Условия не придают болезни специфичности. И какими бы важными для возникновения туберкулеза не были такие факторы, как характер питания, условия труда и быта, однако не они определяют развитие этой болезни. Нарушение питания, влияя на иммунологическую реактивность организма, может иметь значение в возникновении различных инфекционных болезней, но лишь микобактерия туберкулеза является его причиной.

Различают условия, способствующие действию причины и препятствующие ему. Например, способствуют возникновению болезни перенапряжение нервной системы, нарушение режима труда и отдыха, нерациональное питание, алкоголизм, отягощенная наследственность и т. п., предотвращают — правильный режим тру-

да и отдыха, рациональное питание, закаливание организма, занятия физкультурой и другие факторы.

Главным условием для возникновения болезни является реактивность, т. е. способность организма отвечать на действие патогенного фактора определенными защитными реакциями, большинство из которых несовершенны и могут сами повреждать органы и ткани.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез (от греч. *πάθος* — страдание, *γενής* — происхождение) — *учение о механизмах развития и исхода болезни.*

В то время как этиология затрагивает вопросы, касающиеся причин и условий возникновения болезни, патогенез изучает все то, что происходит после действия причины. Иногда причина (травма, ожог, ионизирующее излучение), осуществив акт агрессии, исчезает. Тогда четко видно отличие между этиологией и патогенезом во временном аспекте: сначала действие этиологического фактора, затем — патогенез; сначала “почему?”, а затем — “как?”. В другом варианте причинный фактор действует на протяжении всего процесса и играет решающую роль в его развитии и течении (электротравма и острые отравления со смертельным исходом, гельминтоз, инфекционный процесс). В этом случае причина равна действию. И чаще всего действие этиологического фактора сохраняется на протяжении всего течения болезни, однако его роль на различных этапах может быть неодинаковой.

Итак, патогенез является универсальным посредником этиологических факторов, поскольку “любая внешняя причина действует только благодаря патогенезу и на его основе”. Патогенез запрограммирован эволюционно. “Природа даже в состоянии хаоса может действовать только правильно и слаженно,” — это выражение выдающегося русского патолога академика И.В. Давыдовского как нельзя лучше характеризует уникальную способность организма программировать даже патологический процесс, болезнь.

Среди основных научных направлений учения о патогенезе, общего учения о болезни необходимо назвать наиболее важные, сохранившие свое значение по сей день.

1. Гиппократ (V—IV в. до н. э.) — основатель медицины как науки — сформулировал *гуморальную* (от лат. *humor* — жидкость) *теорию патологии*. Согласно этой теории, здоровый организм характеризуется *правильным соотношением (красис), гармонией и постоянством состава жидкостных сред*, тогда как при болезни наблюдается явление *дискразии* — неправильное смешивание жидкостей и нарушение их состава. Приведенная теория оказалась очень продуктивной. Дальнейшее развитие эндокринологии, учения о биологически активных веществах, о системе гуморальной регуляции физиологических процессов и функций в целом, учения о так называемой внутренней среде (кровь и интерстициальная жидкость) организма, нарушении их состава по основным параметрам гомеостатических констант (уровень субстратов, ферментов, витаминов, иммуноглобулинов и т. п., показатели водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния (КОС)) позволяет современному врачу правильно определять как основное, так и

вспомогательные звенья патогенеза, своевременно и адекватно корректировать соответствующие изменения при многих болезнях.

Наиболее известными представителями гуморального направления в патологии были К. Рокитанский (Австрия, XIX в.) и Г. Селье (Канада, XX в.).

2. **Солидарная** (от лат. *solidus* — твердый, крепкий) **теория патологии** — система теоретических взглядов Демокрита (II в. до н. э.) на патогенез как следствие нарушения соотношения между элементарными составными частями твердых частей организма. Достижение современной молекулярной биологии и молекулярной патологии подтверждают указанную теорию.

3. **Теорию клеточной патологии** предложил гениальный немецкий ученый патологоанатом Р. Вирхов в середине XIX в. (1855—1858). Уже по самому названию указанного направления патогенеза понятно, что материальным субстратом болезни организма является “болезнь” определенного типа клеток. Это позволило автору и его последователям установить при различных заболеваниях локализацию патологического очага в том или ином органе, количественные и качественные морфологические изменения клеток в виде гетерометрии (не в том количестве), гетерохронии (не в то время) и гетеротопии (не в том месте).

Автора теории клеточной патологии упрекали за игнорирование принципа целостности организма, единства организма и окружающей среды, за чрезмерное использование анатомического направления в патологии (И.М. Сеченов, В.В. Пашутин). Тем не менее следует отметить, что в XX в. с внедрением электронно-микроскопического и других методов цитологического исследования клеточная патология как направление обогатилась новыми фундаментальными открытиями, которые дали дополнительный толчок развитию данной теории. В частности это позволило описать ряд болезней, связанных с изолированной патологией субклеточных структур (мембран, лизосом, митохондрий и т. п.).

4. **Функциональное направление в патологии** вытекает, с одной стороны, из философского принципа преобладания содержания над формой, функции над структурой, с другой — из их неразрывности и взаимообусловленности. Представители этого направления объясняли развитие болезни нарушением функциональных связей между отдельными элементами и системами организма. Поскольку такие связи обеспечиваются нервной, гуморальной и иммунной системами, то современные достижения нейрофизиологии, эндокринологии и иммунологии существенно расширили возможности развития функционального направления в патологии.

5. Современный этап медицины (начиная со второй половины XX в.) связан с бурным развитием молекулярной биологии, внедрением соответствующих методов в теорию и практику медицины. В учении о болезни сформировалось направление, получившее название **молекулярной патологии** и **молекулярной медицины**.

Усилия представителей теоретической медицины направлены на выяснение молекулярных механизмов возникновения и развития болезней, а представителей клинической медицины — на использование соответствующих методов молекулярной биологии с диагностической и лечебной целью. В первую очередь это касается наследственных болезней и болезней с наследственной предрасположенностью. Естественно, что методы генной инженерии соответствующих нарушений, наблюдаемых при наиболее распространенных болезнях наследственного происхождения, внедряются в практику медицины XXI в.

Причинно-следственная связь

В патогенезе болезни можно выделить несколько этапов, или звеньев, характеризующихся наличием причинно-следственных связей. Это означает, что изменения, возникшие во время болезни, становятся причинами новых нарушений. Например, первое звено в патогенезе травматического шока — боль. Сильная боль обуславливает угнетение жизненно важных функций, в частности снижение артериального давления, что является причиной кислородного голодания. Гипоксия головного мозга служит причиной еще большего угнетения сосудодвигательного центра и снижения артериального давления. Как видно, смена причин и следствий привела к образованию *порочного круга* (circulus vitiosus). Значение порочного круга можно проиллюстрировать также на примере метеоризма. Вздутие кишечника тормозит его моторную и секреторную функции, а это способствует брожению, образованию газов и еще большему метеоризму.

Понятие о причинно-следственных связях в патогенезе представляет большой практический интерес, поскольку дает возможность врачу целеустремленно вмешиваться в развитие болезни. При этом нужно учитывать, что не все звенья патогенеза одинаково важны; среди них есть главные и второстепенные. *Главным звеном патогенеза называют то нарушение или ту реакцию, которые нужны для развертывания всех других реакций.* Своевременная ликвидация главного звена способствует устранению процесса в целом. Так, при инсулинзависимом сахарном диабете (сахарном диабете 1-го типа) главным звеном патогенеза является недостаточная выработка инсулина. Устранение этого звена (введение гормона) способствует исчезновению других симптомов болезни (гипергликемии, глюкозурии, полиурии, кетоацидоза, комы). В случае острого панкреатита возникают многочисленные нарушения со стороны всех систем, однако главное звено — это активация протеолитических ферментов поджелудочной железы, которые повреждают ее ткань и вызывают активацию биологически активных веществ. Наиболее эффективным мероприятием противодействия этому является угнетение активности протеиназ.

Общее и местное

Анализ патогенеза нуждается в четком понимании соотношения общего и местного, от чего в значительной степени зависит эффективность лечебных мероприятий. В единстве общего и местного нужно найти ведущее звено, которое определяет тенденцию процесса. Если, например, установлено, что кариес зуба поддается местному лечению, то достаточно поставить пломбу, а когда кариес является следствием общих нарушений минерального и белкового обмена, то и лечение должно быть прежде всего общим.

Соотношение общего и местного изменяется во времени. Местное (фурункул) может распространиться и стать общим (сепсис), и наоборот, общий патологический процесс благодаря защитным функциям организма может ограничиться, локализоваться и исчезнуть.

Структура и функция

Болезнь всегда имеет то или иное морфологическое проявление. Существование понятия “функциональная болезнь” можно объяснить тем, что морфологические признаки ее пока не установлены (например, некоторые расстройства психики).

Об этом свидетельствует и то, что количество “функциональных болезней” со временем уменьшается. Изменяется и понятие о морфологическом субстрате болезней. Основатель патологической анатомии Р. Вирхов начинал исследование трупа, вскрывая его ножом, а затем применял микроскоп. Теперь морфологи пользуются сложными оптическими и электронными микроскопами, фиксируют изменения не только на клеточном, но и субклеточном уровне. Наконец, в настоящее время установлено, что многие болезни являются результатом структурных дефектов макромолекул (молекулярная патология).

Объединение функциональных и морфологических исследований дает более полное представление о болезни, поскольку физиологические и морфологические явления, функция и форма взаимно обуславливают друг друга.

Неспецифическое и специфическое

В болезни всегда можно различить признаки (симптомы), характерные лишь для нее (например, распространение боли при стенокардии), и признаки, характерные для многих или даже для всех болезней. Это общий, неспецифический признак патогенеза, определяемый реакциями организма, которые возникли в процессе эволюции и наследуются. Значение данных реакций заключается в защите организма, который использует их всегда в случае возникновения патологической ситуации. Таких неспецифических реакций (факторов патогенеза) по крайней мере пять, и все они определяются нервной или нервной и эндокринной системами: патологический парабриоз, патологическая доминанта, нарушение кортиковисцеральных связей, нарушение нервно-трофических функций, стресс.

Парабриоз — это застойное возбуждение, которое не распространяется и возникает при повреждении возбудимой ткани. Он имеет важное значение, например, в патогенезе некоторых форм блокады сердца.

Доминанта, т. е. наличие в ЦНС господствующего очага возбуждения, который якобы подчиняет себе все другие центры, может обуславливать многие патологические проявления при психических болезнях (например, мания преследования). Доминантой можно объяснить усиление боли во всех случаях, когда на организм влияет даже индифферентный раздражитель (например, свет, звук). При симпатикотонии в головном мозге возникает застойный очаг возбуждения, который реагирует на любое раздражение спазмом и сужением сосудов.

Следующий фактор патогенеза — **нарушение кортиковисцеральных связей** — обусловлен взаимодействием коры большого мозга и внутренних органов (К.М. Быков). Связь эта прежде всего регуляторная, положительная, однако она может выполнять роль патогенного фактора. Нельзя понять, как развивается язва желудка и двенадцатиперстной кишки или, скажем, тиреотоксикоз, без учета того, что желудок и щитовидная железа тесно связаны с нервной системой. В случае нарушения функции нервной системы (прежде всего коры большого мозга) именно эти органы могут стать мишенями патологической импульсации.

Патогенез также охватывает **трофическую функцию нервной системы**. А.Д. Сперанский считал, что нет ни одной болезни, в которой бы не реализовался механизм нарушенного трофического влияния нервной системы на соответствующий орган. Это влияние имеет безимпульсное происхождение и осуществляется в форме двустороннего аксоплазматического тока различных веществ, которые вы-

полняют функцию трофогенов — регуляторов структурно-метаболических процессов и межклеточного взаимодействия нейронов и структур-мишеней. Допускается возможность образования патотрофогенов (Г.Н. Крыжановский, 1997).

Представление о неспецифическом в болезни особенно обогатилось учением Г. Селье о стрессе. Автор показал, что разные раздражители (тепло, холод, токсины, боль) всегда вызывают стандартную, неспецифическую реакцию. Во всех случаях это активация симпатoadреналовой системы и выброс кортикотропина — гормона гипофиза, на который корковое вещество надпочечников отвечает повышенным синтезом глюкокортикоидных гормонов. Если влияние раздражителей не очень продолжительное и не слишком выраженное, гормоны надпочечников лишь помогают организму адаптироваться к обстоятельствам. Если же воздействие повреждающего фактора чрезмерное, развивается болезнь или смерть.

Относительно специфического в патогенезе, т. е. тех признаков, на основании которых ставят диагноз, то здесь основную роль играет этиологический фактор. На общее, одинаковое наслаивается особенное, частное. Причина будто вышивает свой узор на общем фоне. Кроме того, следует иметь в виду те пять факторов патогенеза (парабиоз, доминанта, нарушение кортиковисцеральных связей, нарушение нервно-трофической функции, стресс), которые сами по себе неспецифичны, однако сложная их комбинация также может придавать особенные черты именно конкретному заболеванию.

Итак, каждая болезнь — это “сплав” специфического и неспецифического, особенного (частного) и общего. Их последовательность такова, что в самом начале болезнь характеризуется более общими, неспецифическими признаками, свойственными различным по своей природе болезням, т. е. проявлениями “болезни в целом”. К ним относятся общая слабость, недомогание, потеря аппетита, нарушение сна, разбитость, состояние тревоги, депрессия, раздражительность, снижение трудоспособности и т. п. При возникновении болезни воспалительной природы к перечисленным неспецифическим признакам “становления болезни” (“болезни в целом”) присоединяются еще и общие проявления местного воспалительного процесса (см. главу XVI “Воспаление”). В дальнейшем к этим неспецифическим проявлениям добавляются специфические, с характерной манифестацией в зависимости от этиологического фактора, его механизма действия и патогенеза в целом.

Адаптация и компенсация

Адаптация — приспособление организма к условиям существования посредством адекватных изменений функции, метаболизма и структуры его органов и систем. У каждого биологического вида эти изменения качественно и количественно отличаются. У человека адаптация связана с сохранением при определенных условиях не только его биологических, но и социальных функций — способности принимать участие в общественно-полезном труде, осуществлять творческую деятельность. Механизмы адаптации создавались эволюционно и направлены на сохранение гомеостаза. Так, при подъеме на высоту наблюдается усиление легочной вентиляции и кровообращения, повышение уровня гемоглобина и увеличение количества эритроцитов в крови, при усиленной работе — гипертрофия серд-

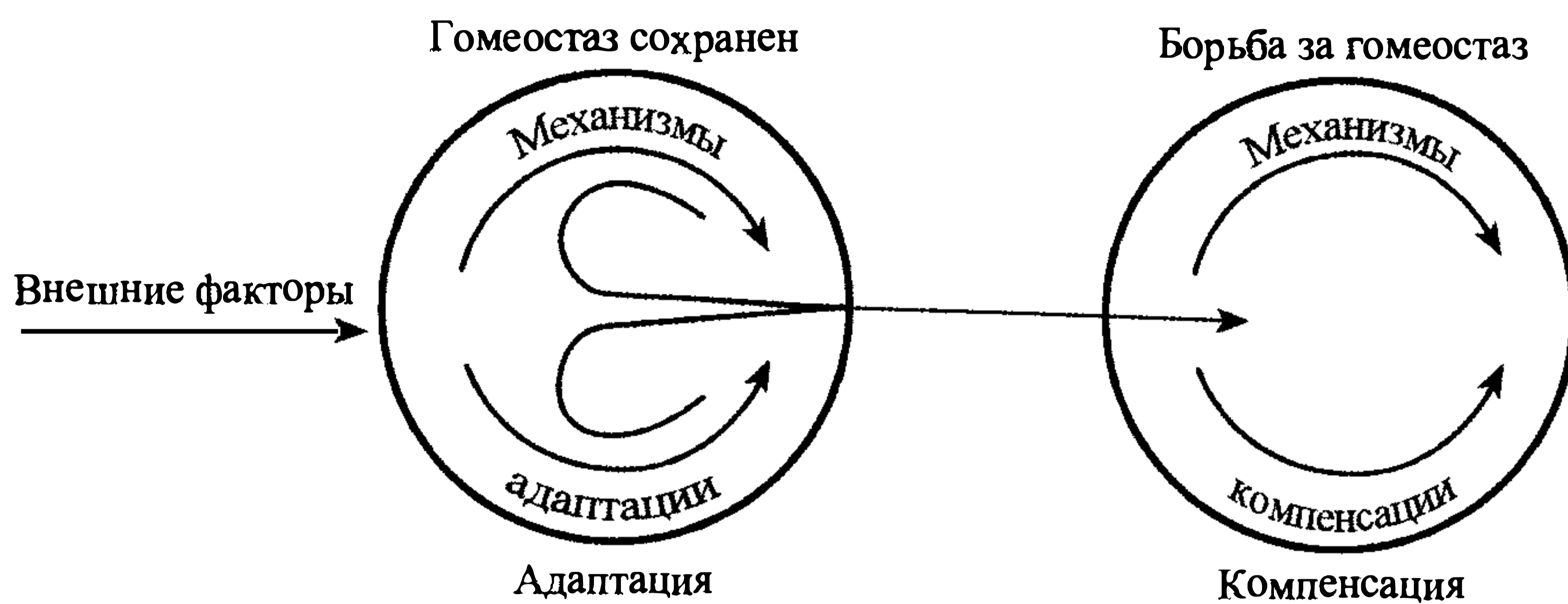


Рис. 2. Соотношение адаптации и компенсации в норме и при патологии

ца и др. Можно говорить об адаптации к темноте, теплу или холоду и т. п. Адаптационные механизмы всегда наготове и вводятся в действие в ответ на определенный сигнал. В этом и заключается их гомеостатическая роль.

Иная ситуация возникает во время болезни. Тогда влияние патогенного фактора такое мощное, что обычные адаптационные механизмы не справляются, и гомеостаз нарушается. Изменяются температура тела, уровень глюкозы в крови, рН. Начинаются разрушительные процессы в тканях. В этот момент в реакцию организма кроме адаптационных вводятся другие механизмы, которые называют **компенсаторными**. Последние также возникают в процессе эволюционного развития, однако отличаются от адаптационных как количественно, так и качественно. Задачи у них также разные. Адаптация обеспечивает постоянство основных физиологических параметров, т. е. гомеостаз в норме, в узком диапазоне изменений внешней и внутренней среды, а компенсация — это борьба за гомеостаз в условиях, когда они уже нарушены и возможно дальнейшее усугубление нарушений.

Точнее, когда болезнь уже началась, разграничить адаптационные и компенсаторные механизмы невозможно, они существуют и действуют вместе, тем не менее решающую роль играют компенсаторные. Ю. Конгейм подчеркивал, что болезнь — это жизнь в ненормальных условиях, которая возможна благодаря компенсаторным реакциям. Соотношение между адаптацией и компенсацией схематично приведено на рис. 2.

РЕАКТИВНОСТЬ И ЕЕ РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ

Реактивность — это способность организма изменять жизнедеятельность в ответ на различные влияния окружающей среды.

Реактивность является таким же свойством организма, как рост, размножение, питание, обмен веществ (А.Д. Адо). Она формируется в процессе филогенеза и онтогенеза и отображает видовые, групповые и индивидуальные особенности реагирования. Реактивность — одна из основных форм связи и взаимодействия организма с окружающей средой преимущественно защитного и приспособительного характера.

Любой патологический процесс в той или иной степени изменяет реактивность организма. Вместе с тем изменение реактивности, которая превысила фи-

зиологические границы, может стать основой для развития болезни. Поэтому изучение реактивности и ее механизмов имеет важное значение для понимания патогенеза болезней и выбора целенаправленного лечения.

Виды реактивности. Наиболее общей формой реактивности является *биологическая*, или *видовая, реактивность*, которая определяется прежде всего наследственными факторами и отображает особенности реагирования представителей разных видов на одинаковые воздействия окружающей среды (температура, токсины, гипоксия, радиальное ускорение и т. п.). Ее еще называют первичной.

Примером видовых изменений реактивности служат оригинальные способы защиты от холода у представителей разных видов. Так, в организме лягушки вода в клетках заменяется глицерином, что позволяет им вмерзнуть в лед до весны без разрушения клеток изнутри кристаллами воды; птицы, киты, некоторые виды бабочек мигрируют в теплые края; человек и другие теплокровные уменьшают теплоотдачу и усиливают теплопродукцию; медведи, сурки, суслики, змеи, некоторые рыбы впадают в зимнюю спячку. Во время зимней спячки, которая характеризуется выраженным угнетением активности нервной и эндокринной систем, обмена веществ и снижением в связи с этим температуры тела (до 3—4 °С в прямой кишке), значительно снижается реактивность ко многим факторам. Суслики, зараженные в период спячки чумой, туберкулезом, не чувствительны к ним, а после пробуждения — заболевают и гибнут. Спячка повышает устойчивость к стрихнину и другим ядам. Вместе с тем воспаление, фагоцитоз, образование антител, заживление ран угнетаются. Видовые особенности реактивности определяют видовой иммунитет против инфекционных болезней. Так, видовым иммунитетом объясняется невосприимчивость человека к чуме крупного рогатого скота, который, в свою очередь, не заражается сифилисом и гонореей человека. Видовая реактивность направлена на сохранение вида в целом и каждой особи в отдельности.

На основании видовой реактивности формируются групповая и индивидуальная. *Групповая реактивность* характерна для определенной категории людей или животных, которые объединены некоторыми общими признаками, например, типами конституции или группами крови, повышенной или, наоборот, сниженной восприимчивостью к действию тех или иных факторов, склонностью к развитию тех или иных болезней. Так, по Э. Кречмеру, астеники склонны к шизофрении, люди с I группой крови чаще болеют язвой желудка. Описаны линии животных с повышенной склонностью к развитию артериальной гипертензии, атеросклероза.

Индивидуальная реактивность обусловлена наследственными и приобретенными факторами. Она зависит как от генетического полиморфизма, так и от тех условий окружающей среды, в которых организм развивается, — характера питания, климатического пояса, содержания кислорода в атмосферном воздухе и т. п.

Кроме того, реактивность зависит от пола. Так, реактивность женского организма изменяется в связи с менструальным циклом, беременностью. Женский организм более устойчив к гипоксии, кровопотере, радиальному ускорению, голоданию.

Доказана роль возраста в процессе формирования реактивности. Для раннего детского возраста характерна низкая реактивность. Это обусловлено незавершенным развитием нервной, эндокринной и иммунной систем, несовершенством внешних и внутренних барьеров. Высокая реактивность наблюдается в зрелом возрасте, постепенно снижаясь по мере старения организма. Лица пожилого и

старческого возраста очень восприимчивы к инфекции, у них часто развиваются воспалительные процессы в легких, пиодермия, поражение слизистой оболочки. Причина этого заключается в ослаблении иммунологической реактивности.

Индивидуальная реактивность может быть специфической и неспецифической. *Специфическая реактивность* проявляется способностью организма отвечать на определенные раздражители. Таким требованиям отвечает и *специфическая иммунологическая реактивность*. Она обеспечивает образование антител и специфических Т-лимфоцитов на определенные чужеродные антигены, реакции биологической несовместимости тканей (отторжение трансплантата), повышенной чувствительности (аллергия).

Неспецифическая реактивность проявляется во время действия на организм различных неблагоприятных факторов окружающей среды. Она реализуется с помощью таких механизмов, как стресс, изменение функционального состояния нервной системы, парабиоз, фагоцитоз, биологические барьеры.

Специфическая и неспецифическая реактивность может быть как физиологической, так и патологической.

Физиологическая реактивность охватывает реакции здорового организма в благоприятных условиях существования. Примерами могут быть иммунитет и реакция организма на действие различных факторов окружающей среды в пределах, не нарушающих гомеостаз.

Патологическая реактивность обусловлена воздействием на организм как факторов окружающей среды, так и болезнетворных микроорганизмов. Она качественно или количественно отличается от физиологической реактивности и характеризуется неадекватной по силе и направленности формой реагирования. В целом патологическая реактивность проявляется нарушением гомеостаза и ограничением приспособительных возможностей организма.

По формам проявления различают реактивность повышенную — *гиперергию*, пониженную — *гипергию* и извращенную — *дизергию*.

В клинической картине внутренних и инфекционных болезней выделяют гиперергическое и гипергическое течение пневмонии, туберкулеза, дизентерии и других заболеваний. Гиперергическими называются болезни с быстрым и интенсивным течением, выраженными изменениями функций органов и систем. Под гипергическими подразумевают болезни с вялым течением, стертыми симптомами, низким уровнем антителообразования и фагоцитоза.

ВИДЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С РЕАКТИВНОСТЬЮ

Резистентность — это устойчивость организма к действию патогенных факторов.

В процессе эволюции организм выработал определенные приспособительные механизмы для обеспечения своего существования в условиях постоянного взаимодействия с окружающей средой, разнообразные факторы которой могли бы вызвать не только нарушение жизнедеятельности, но и его гибель при отсутствии или несовершенстве этих механизмов.

Резистентность тесно связана с реактивностью. Способность организма противостоять повреждающим влияниям определяется его реакцией как единого це-

лого, и поэтому резистентность является одним из основных следствий реактивности организма.

Различают *резистентность первичную*, связанную с наследственными факторами, и *вторичную* — приобретенную. Резистентность может быть активной и пассивной. *Пассивная резистентность* не связана с активными реакциями организма, а обусловлена его анатомо-физиологическими особенностями — строением кожи, слизистой оболочки, костной ткани, плотных покровов насекомых, черепах. Пассивная резистентность наблюдается и в том случае, если механизмы реагирования отсутствуют или “заняты”.

При действии двух или более чрезвычайных (экстремальных) раздражителей организм нередко реагирует лишь на один, оставаясь “глухим” к действию других раздражителей. Например, если животным во время судорог нанести на кожу каплю люизита, повреждение будет сравнительно слабым. Животные, испытавшие радиальное ускорение, выдерживают смертельную дозу стрихнина, обнаруживают высокую выживаемость в условиях гипоксии, перегревания. Такая форма реагирования может быть отнесена к пассивной резистентности.

Активная резистентность обусловлена защитно-приспособительными механизмами. Так, стойкость к гипоксии связана с усилением вентиляции легких, ускорением тока крови, увеличением количества эритроцитов, повышением уровня гемоглобина в крови и т. п., стойкость к инфекциям (иммунитет) — с образованием антител и активацией фагоцитоза.

Активная приобретенная резистентность возникает также после вакцинации, пассивная приобретенная резистентность — после серотерапии.

Неспецифическая резистентность — это стойкость ко многим факторам, специфическая — к одному патогенному фактору.

Как правило, реактивность и резистентность изменяются однонаправленно. Однако возможен вариант, когда реактивность снижается, а резистентность повышается, как это бывает в условиях зимней спячки, при глубокой гипотермии, наркозе (Н.Н. Сиротинин).

ПАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Многочисленные факторы окружающей среды (физические, химические, биологические), с которыми постоянно сталкивается человек, могут стать причиной различных травм и болезней в случае интенсивного их воздействия, при наличии условий, способствующих повреждению, а также при изменении реактивности организма.

МЕХАНИЧЕСКАЯ ТРАВМА

Этиология. Этиологическими факторами механической травмы служат твердые тела или ударная волна, которые действуют местно и служат причиной разрывов, ушибов, переломов, раздавливания тканей. Важным условием, определяющим тяжесть механической травмы, является ее локализация, а также наличие сопутствующего повреждения (кровопотеря, повреждение нервных стволов и т. п.).

Патогенез. Ведущее звено патогенеза общих и местных нарушений — это чаще всего *боль*. На месте травмы возникает *воспаление*. Общие нарушения по своему значению могут преобладать над местными и проявляться *травматическим и гиповолемическим шоком, синдромом длительного раздавливания*.

ТЕРМИЧЕСКАЯ ТРАВМА

Этиология. Термическая травма обусловлена действием на организм окружающей среды с измененными температурными параметрами (комфортная температура воздуха для человека — 18 °С). Эта травма проявляется рядом патологических состояний, этиология и патогенез которых отличаются.

Термические факторы (холод, тепло) в случае чрезмерного воздействия (стихийное бедствие, отсутствие искусственной термоизоляции и т. п.) могут стать этиологическим фактором повреждения и послужить причиной таких патологических процессов, как охлаждение, перегревание, тепловой удар, обморожение, ожог, шок. При этом важным условием, определяющим течение термической травмы, является общий или местный характер действия этиологического фактора.

Патогенез термической травмы обусловлен комплексом патологических нарушений и компенсаторных реакций, которые состоят в напряжении физической и химической терморегуляции (теплоотдачи и теплопродукции). В патогенезе

выделяют две стадии — стадию *компенсации* и стадию *декомпенсации*. В стадии компенсации приспособительные реакции преобладают, и гомеостаз не нарушается (температура тела поддерживается на исходном уровне). Стадия декомпенсации наступает в том случае, если защитные реакции истощаются, гомеостаз нарушается и температура тела изменяется (снижается или повышается).

Общее действие низкой температуры может обусловить снижение температуры тела и развитие *гипотермии (охлаждения)*.

В *стадии компенсации* температура тела поддерживается на исходном уровне. Приспособляемость заключается в напряжении физиологических механизмов физической терморегуляции, которая вызывает *ограничение теплоотдачи* посредством уменьшения испарения (потоотделения), снижения теплопроводности и теплоизлучения (за счет сужения сосудов кожи) и дополнительной теплоизоляции (с помощью шерсти у животных, одежды — у человека). В случае более интенсивного действия холода в тканях, на которые он влияет непосредственно, происходит своеобразная сосудистая реакция (“игра сосудов”), когда одновременно наблюдаются охлаждение кожи и ее покраснение (артериальная гиперемия предотвращает отморожение).

Химическая терморегуляция направлена на *увеличение теплопродукции*. При этом усиливаются обмен веществ, распад гликогена в печени и мышцах, повышается уровень глюкозы в крови и потребление кислорода, интенсивнее функционируют системы транспорта кислорода к тканям. Обмен веществ не только повышается, но и перестраивается. Дополнительная тепловая энергия образуется за счет разобщения процессов окисления и фосфорилирования. В организме, адаптированном к холоду, увеличивается мощность митохондриальной системы, повышается активность ферментов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) и дыхательного аппарата.

Эта перестройка терморегуляции контролируется нейрогуморальными механизмами. Терморцепторы кожи первыми воспринимают холодное раздражение и по чувствительным путям посылают импульсы в центр терморегуляции гипоталамуса, откуда в обратном направлении поступают сигналы в органы и системы, поддерживающие температуру тела. В терморегуляции принимает участие гипофиз, который с помощью тропных гормонов вовлекает органы эндокринной системы — щитовидную железу (тироксин повышает митохондриальное окисление глюкозы и жирных кислот) и корковое вещество надпочечников (глюкокортикоиды стимулируют образование углеводов и вызывают стресс). Энергия, высвобождаемая при окислении, частично накапливается в виде АТФ, а частично рассеивается в виде тепла (первично рассеянное тепло). По симпатическим нервам возбуждение достигает мозгового вещества надпочечников, где усиливается секреция адреналина, который способствует развитию сосудистой реакции, мобилизует глюкозу из гликогена печени и стимулирует разобщение процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях, благодаря чему часть энергии, идущая на производство тепла, увеличивается. По двигательным нервам импульсы поступают в мышцы, повышая их терморегуляторный тонус, — возникает дрожь, обуславливающая распад АТФ и образование тепла (вторично рассеянное тепло).

При длительном или интенсивном воздействии холода механизмы терморегуляции истощаются, температура тела снижается, и наступает вторая стадия гипотермии — *стадия декомпенсации*. В этот период наблюдается снижение не только

температуры тела, но и интенсивности метаболических процессов и потребления кислорода; жизненно важные функции угнетаются. Нарушения дыхания и гемодинамики обуславливают кислородное голодание, торможение ЦНС, снижение иммунологической реактивности.

Во второй стадии гипотермии приспособительные и патологические механизмы тесно связаны. Более того, одни и те же нарушения, которые, с одной стороны, являются патологическими, с другой — можно оценить как приспособительные. Так, угнетение функций ЦНС можно назвать охранительным, поскольку снижается чувствительность нервных клеток к дефициту кислорода и дальнейшему снижению температуры тела. Угнетение обмена веществ, в свою очередь, уменьшает потребность организма в кислороде. В состоянии гипотермии организм становится менее чувствительным к действию экстремальных факторов и неблагоприятных условий окружающей среды (интоксикации, инфекции, повреждающее действие ионизирующего излучения, электрического тока и т. п.). Искусственную гипотермию (гибернацию) применяют для повышения пассивной резистентности организма.

Местное действие низкой температуры вызывает *отморожение*, в патогенезе которого ведущую роль играют нарушение местного кровообращения в результате спазма и пареза периферических сосудов, тромбообразование, а также прямое повреждающее действие низкой температуры на коллоидные системы цитоплазмы. Если отморожение сопровождается инфицированием, течение последнего на фоне общих нарушений кровообращения и снижения иммунологической реактивности очень тяжелое (напоминает сепсис).

Общее действие высокой температуры наблюдается в условиях производства или жаркого климата. Если нарушается равновесие между образованием тепла в организме и отдачей его в окружающую среду, развивается *гипертермия (перегревание)*.

Приспособление заключается в *усилении теплоотдачи* посредством расширения сосудов кожи (повышение теплопроводности и теплоизлучения) и усиления потоотделения (усиление испарения). Это обеспечивает *стадию компенсации*. В случае значительного повышения температуры воздуха теплоизлучение затрудняется, а при температуре воздуха 33 °С (что соответствует температуре открытых участков кожи) — блокируется. Возможности сосудистой реакции исчерпываются, и она становится неэффективной. Единственными механизмами терморегуляции, направленной на усиление теплоотдачи, остаются потоотделение и испарение с поверхности воздухоносных путей (испарение 1 мл воды ведет к потере 0,58 ккал тепла). В условиях повышенной влажности воздуха процесс отдачи тепла затрудняется и с помощью этих механизмов. Если температура окружающей среды намного выше температуры кожи (в сауне она достигает около 100 °С), последняя охлаждается кровью из расширенных периферических сосудов, что предотвращает ожог.

Перенапряжение механизмов терморегуляции переводит процесс перегревания в *стадию декомпенсации*. Наибольшая нагрузка приходится на сердечно-сосудистую систему. В результате расширения сосудов возможны снижение артериального давления и даже коллапс. Тахикардия — первый симптом перегревания. Кроме того, перегревание сопровождается возбуждением ЦНС, одышкой. Избыточное потоотделение как компенсаторная реакция имеет и отрицательные по-

следствия: уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК), обезвоживание (потеря жидкости может достигать 3,5 л/ч), сгущение крови и повышение ее вязкости, что создает дополнительную нагрузку на систему кровообращения и обуславливает развитие сердечной недостаточности. В этой стадии наблюдается нарушение электролитного баланса, обусловленное потерей натрия хлорида с потом. Усиливаются распад белков и выведение азотистых соединений с потом. Повышение температуры тела стимулирует обменные процессы, что приводит к увеличению потребления кислорода и повышению выработки эндогенного тепла, что в свою очередь по механизму порочного круга увеличивает нагревание тела. На фоне нарастания признаков кислородного голодания развиваются судороги. Смерть наступает от остановки дыхания. Острое перегревание с быстрым повышением температуры тела называется *тепловым ударом*.

Солнечный удар по своей клинической картине напоминает тепловой удар (повышение температуры тела, возбуждение и угнетение нервной системы, нарушение кровообращения и дыхания), тем не менее их этиология и патогенез отличаются. Этиологическим фактором солнечного удара является солнечное излучение при условии действия на непокрытую голову. При этом, в отличие от теплового удара, патологический процесс не завершается, а начинается нарушением нервной деятельности (в оболочках головного мозга развиваются гиперемия и отек), а температура тела повышается уже в результате этого.

Местное действие высокой температуры служит причиной *ожога* и проявляется местными деструктивными и реактивными изменениями. По тяжести различают следующие степени ожога: I — покраснение кожи (эритема), слабая воспалительная реакция без нарушения целостности кожи; II — острое экссудативное воспаление кожи, образование пузырей с отслоением эпидермиса; III — частичный некроз кожи и образование язв; IV — обугливание тканей, некроз кожи и глубже расположенных тканей.

Однако было бы неправильно рассматривать ожог лишь как местное явление. Нередко опасность общих нарушений превышает значение местных. Речь идет об *ожоговой болезни*.

В клиническом течении ожоговой болезни различают следующие стадии: ожоговый шок, ожоговая токсемия, ожоговая инфекция, ожоговое истощение, выздоровление (или смерть).

В развитии *ожогового шока* главную роль играют болевой фактор и чрезмерная афферентная импульсация в ЦНС, в результате чего после кратковременного возбуждения происходит истощение нервных центров, что нарушает регуляцию сосудистого тонуса, дыхания и функции сердца. Уменьшается ОЦК, развиваются гемоконцентрация и острая почечная недостаточность.

Интоксикация, возникающая во время ожога, усугубляет шок. Токсические вещества образуются в организме вследствие нарушения обмена веществ, но больше всего их образуется в зоне повреждения, откуда они и всасываются в кровь. Серьезные нарушения претерпевает белковый обмен. Кроме значительной потери белков через поврежденную поверхность наблюдается генерализованный их распад. В кровь поступают денатурированный белок и токсические продукты его ферментативного гидролиза.

Тяжелым осложнением ожоговой болезни является обезвоживание. Потеря белков и жидкости наблюдается преимущественно в области поражения как ре-

зультат повышения проницаемости стенки сосудов. Сгущение крови и повышение ее вязкости затрудняют кровообращение и работу сердца.

Нарушается водно-электролитный обмен. В первые часы после ожога поврежденные ткани задерживают натрий, который вместе с водой переходит в клеточное пространство — развивается клеточная гипергидратация. Перераспределение калия состоит в выходе его из клеточного пространства в плазму (гиперкалиемия) и проявляется нарушением ритма сердца. Наблюдается снижение активности дыхательных ферментов, что наравне с нарушением дыхания и кровообращения объясняет причину кислородного голодания.

Важным механизмом повреждения организма является действие протеолитических ферментов, поступающих в кровь из пораженных клеток. Если больной не погиб в ранних стадиях ожоговой болезни, то со временем может присоединиться аутоиммунный процесс: ожоговые антигены могут стать причиной аутоиммунизации.

Инфекция — постоянный спутник ожоговой болезни — усиливает интоксикацию организма. Источником инфекции являются поврежденные ткани и содержимое кишечника.

При *ожоговом истощении* прогрессирует кахексия, развиваются отеки, анемия, дистрофические изменения внутренних органов, пневмония, гломерулонефрит, недостаточность функции надпочечников. Именно эти последствия ожога могут стать причиной смерти.

При благоприятном течении ожоговой болезни наступает *выздоровление*. Некротические ткани отторгаются, дефект заполняется грануляциями, рана рубцует и эпителизируется. Успехи в клонировании органов человека, возможно, приблизят то время, когда трансплантация кожи больным ожоговой болезнью станет обычной операцией.

БАРОТРАВМА

Баротравма обусловлена патогенным действием на организм измененного атмосферного давления.

Этиология и патогенез. Если атмосферное давление изменяется относительно нормы, оно может стать этиологическим фактором баротравмы, тяжесть которой обусловлена степенью и скоростью компрессии или декомпрессии. Уровень атмосферного давления, как известно, влияет на некоторые физические свойства газов и жидкостей организма (объем газов в полостях организма, их растворимость в крови, точка кипения жидкости и т. п.). Патогенез баротравмы зависит от изменений атмосферного давления (снижения или повышения). Выделяют стадию компенсации и стадию декомпенсации.

Действие пониженного атмосферного давления человек ощущает на высоте (в горах, в случае разгерметизации салона самолета). В лабораторных условиях такое состояние (*гипобария*) моделируется в барокамере посредством искусственного разрежения воздуха. Возникающие при этом патологические изменения обусловлены двумя факторами: снижением парциального давления кислорода (pO_2) во вдыхаемом воздухе, что обуславливает *гипоксическую гипоксию* (о компенсаторных реакциях и патологических нарушениях читайте в главе XXII “Гипоксия”), и сни-

жением атмосферного давления, что сопровождается комплексом проявлений — *синдромом декомпрессии*. Газы, содержащиеся в полостях тела, расширяются, и человек ощущает боль в ушах и лобных пазухах, суставах, кишечнике (высотный метеоризм). Возможно кровотечение из носа в результате расширения и разрыва мелких сосудов. В жидкостной среде растворимость газов снижается (*десатурация*), и они в виде пузырьков выходят в ткани и кровь (*газовая эмболия*). На высоту 19 тыс. м нельзя подниматься без надежной герметизации кабины, поскольку именно на этой высоте жидкости организма закипают при температуре тела.

Во время быстрого перепада (снижения) атмосферного давления (в случае нарушения герметизации космического корабля или высотного самолета) развивается *синдром взрывной декомпрессии*. Смерть наступает мгновенно. Причинами этого являются:

- закипание крови и других жидкостей организма при температуре тела;
- травма легких (разрыв), сердца и крупных сосудов средостения в результате резкого повышения внутрилегочного давления и резкого расширения легких;
- газовая эмболия вследствие снижения растворимости газов в крови и жидкостях организма;
- острая форма гипоксии.

Действие повышенного атмосферного давления человек ощущает при погружении в воду на значительную глубину во время водолазных и кессонных работ. В результате вдавливания барабанных перепонки возникает боль в ушах, а при резком и быстром погружении возможна травма легочных альвеол. Однако на много большую роль играет тот факт, что в условиях гипербарии человек должен дышать воздухом или газовыми смесями под повышенным давлением, вследствие чего в крови и тканях растворяется дополнительное количество газов (*сатурация*).

Из составных частей воздуха наибольшее значение имеют *азот* и *кислород*. Из-за незначительной растворимости азота в липидах больше всего страдает нервная система. Сначала возникает возбуждение, которое напоминает эйфорию, далее — интоксикация, напоминающая наркоз (табл. 1). Избыток кислорода (*гипероксия*) сначала улучшает тканевое дыхание, а затем действует токсично (подобно радиоактивному облучению; в обоих случаях образуются свободные радикалы с сильными окислительными свойствами).

Таблица 1. Симптомы нарушения функций ЦНС у нетренированных лиц в зависимости от глубины погружения в воду

Глубина погружения в воду, м	Симптомы нарушения функций ЦНС
30—60	Эйфория
60—75	Беспричинный смех и первые признаки истерии. Ослабление концентрации внимания. Ошибки при выполнении профессиональных и умственных задач. Недооценка личной безопасности
100	Депрессия, потеря способности к четкому мышлению. Нарушение нервно-мышечной координации
115	Возможна потеря сознания

В *стадии компенсации* развиваются реакции, ограничивающие повышение концентрации кислорода в ткани головного мозга, — снижается возбудимость хеморецепторов, вследствие чего замедляются дыхание и пульс, уменьшается ОЦК, а также количество эритроцитов и уровень гемоглобина (за счет депонирования крови и распада эритроцитов), суживаются сосуды головного мозга.

В *стадии декомпенсации* возникает своеобразная “асфиксия тканей”, обусловленная с тем, что молекула гемоглобина блокируется кислородом (гемоглобин находится в состоянии оксигемоглобина не только в артериальной, но и венозной крови) и теряет способность выводить углекислый газ. Объясняется это тем, что ткани прежде всего используют тот кислород, который физически растворен в плазме, а в условиях гипербарии содержание растворенного в плазме крови кислорода увеличивается (под давлением 5 атм. в крови дополнительно растворяется кислород, который полностью обеспечивает потребности тканей в нем). При этом оксигемоглобин почти не диссоциирует и гемоглобин не может связывать и выводить из организма углекислый газ. Накопление в крови угольной кислоты служит причиной развития газового ацидоза. Чтобы предотвратить токсическое действие кислорода во время дыхания в условиях повышенного давления, в подводные устройства подают газовые смеси с низким содержанием кислорода, а азот заменяют гелием. Например, при погружении на глубину 100 м содержание кислорода в газовой смеси должно составлять не более 2 %.

После возвращения человека с глубины в условия нормального атмосферного давления (декомпрессия) возникает *десатурация* — выведение чрезмерного количества растворенных газов через кровь и легкие. Декомпрессию следует проводить медленно, чтобы скорость образования газов не превышала возможности легких выводить их, иначе пузырьки воздуха будут задерживаться в крови и тканях (*газовая эмболия*). Клиническая картина при этом определяется локализацией пузырьков газа (боль в суставах, зуд кожи, в тяжелых случаях — нарушение зрения, паралич, помрачение сознания и другие признаки поражения головного и спинного мозга).

ЛУЧЕВАЯ ТРАВМА

Лучевая травма обусловлена патогенным действием на организм ионизирующего излучения, обладающего свойством проникать в органы и ткани и вызывать в них ионизацию атомов и молекул.

Этиология

Этиологическим фактором лучевого поражения служит ионизирующее излучение, которое по своей природе делится на электромагнитное волновое (рентгеновское и γ -излучение) и корпускулярное (α -, β -частички, нейтронное излучение и т. п.). Их общим свойством является способность проникать в среду, поглощаться ею и вызывать ионизацию атомов и молекул.

Характер и степень лучевого поражения зависят от вида ионизирующего излучения, дозы и условий облучения, его экспозиции, а также от достоверности попа-

дания в ту или иную (молекулярную или надмолекулярную) жизненно важную мишень.

Способность проникать в организм зависит от наличия или отсутствия заряда ионизирующего излучения. Так, наибольшей проникаемостью обладают нейтроны, рентгеновские и γ -лучи, не имеющие заряда, а наименьшей — α - и β -лучи, кванты которых имеют заряд и тормозятся при взаимодействии с заряженными молекулами белков.

Ионизирующая способность излучения зависит от массы корпускулов. Соответственно, наибольшую ионизацию вызывают нейтроны и α -лучи, а наименьшую — рентгеновские и γ -лучи.

Прямая зависимость от дозы облучения наблюдается лишь при высоких и средних значениях. Закономерности действия низких доз излучения несколько другие. Возникает так называемый *радиобиологический парадокс*, заключающийся в том, что клинический эффект облучения может достичь катастрофических масштабов даже при незначительном количестве поглощенной энергии, поскольку первичное радиационное облучение усиливается биологическими механизмами. Кроме того, доза облучения оценивается по-разному относительно индивидуума и популяции. Минимальные уровни ионизирующего излучения существенным образом не отражаются на заболеваемости популяции, но даже одного кванта энергии достаточно для того, чтобы состоялась мутация, результаты которой могут быть очень тяжелыми для конкретного человека. С учетом этого даже самую низкую дозу облучения нельзя считать абсолютно безопасной для человека.

Важным условием, существенно влияющим на характер и степень лучевого поражения, является путь воздействия ионизирующего излучения (дистанционный, контактный, ингаляционный или пероральный). Различают *внешнее облучение*, когда источник находится вне организма, и *внутреннее (инкорпорированное)* — в случае попадания радиоактивных веществ внутрь организма.

Внутреннее (инкорпорированное) облучение возникает в результате ингаляционного или перорального поступления радионуклидов. Длительность нахождения радионуклидов в организме связана с размерами их частичек, растворимостью, периодом полураспада, особенностями метаболизма, способностью к выведению. Для всех радиоактивных веществ характерна неравномерность (органотропность) распределения в организме. Так, радионуклиды йода накапливаются в щитовидной железе, радионуклиды стронция замещают кальций в костях, радионуклиды цезия являются конкурентами калия и, замещая его, вызывают гипокалиемию. В зависимости от преимущественного накопления в тканях различают остеотропные, гепатотропные, тиреотропные радионуклиды. Именно этим определяются особенности их биологического действия. Радионуклиды, являющиеся донаторами высокоионизирующих α - и β -частиц, локально создают высокую дозу облучения, вследствие чего в очагах их депонирования, а также в тканях, непосредственно прилегающих к этим участкам, вероятность и степень радиационного поражения очень высоки (при α -излучении плотность ионизации в тканях составляет несколько тысяч пар ионов на 1 мкм пути, при β -излучении — то же количество пар ионов на 0,16 мм пути). Считается, что восстановление клеток после поражения ионизирующим излучением с высокой плотностью ионизации почти невозможно.

Патогенез

Как и любой другой патологический процесс, лучевое поражение — это комплекс патологических изменений и компенсаторно-приспособительных реакций, возникающих на различных уровнях организации живой материи: молекулярном, клеточном, тканевом, а также на уровне организма в целом.

Первичные физико-химические процессы являются начальным звеном патогенеза и состоят в радиохимическом преобразовании атомов и молекул, их ионизации и возбуждении, так как кинетическая энергия ионизирующего излучения превышает энергию внутримолекулярных и внутриатомных связей. Химическое преобразование веществ под действием ионизирующего излучения с образованием активных промежуточных продуктов называется *радиолизом*.

Среди первичных радиохимических преобразований наибольшее значение имеет *радиолиз воды*, которая является основным растворителем в биологических средах; ее содержание в организме человека в среднем составляет 60 % массы тела. В результате ионизации молекулы воды образуются свободные водородные и гидроксильные радикалы ($\text{H}\cdot$, $\cdot\text{OH}$), которые вступают во взаимодействие со свободным электроном, возбужденной молекулой воды, кислородом тканей. При наличии кислорода образуются новые продукты: водорода пероксид (H_2O_2), гидроксильный радикал ($\cdot\text{OH}$), атомарный кислород (O), супероксидный анион-радикал ($\cdot\text{O}_2^-$), а также так называемый синглетный кислород ($^1\text{O}_2$).

Продукты радиолиза воды биохимически очень активны и служат причиной неферментативного окисления посредством использования любых связей, в том числе и стойких, при обычных окислительно-восстановительных преобразованиях (*непрямое действие радиации*). Накопление этих продуктов (активных форм кислорода) зависит от наличия воды и кислорода в тканях: при наличии кислорода их количество больше и повреждение усиливается, и наоборот, если содержание кислорода в тканях уменьшено, степень лучевого поражения снижается (*кислородный эффект*).

Крупные биологические молекулы могут быть мишенью прямого повреждающего действия ионизирующего излучения (*прямое действие радиации*). Энергия, поглощаясь макромолекулой, мигрирует в ней, повреждая наиболее чувствительные участки, разрывая слабые связи и вызывая внутримолекулярную перестройку, денатурационные изменения (отрыв свободных радикалов, деполимеризацию и т. п.). Мишенью может стать любой компонент живой системы — органические макромолекулы (ДНК, липиды, ферменты, белки, витамины, гемопротейн, полимеры), а также любая структура клетки (*теория мишени*).

Таким образом, начальные звенья патогенеза лучевого поражения сочетают прямое действие ионизирующего излучения на макромолекулярные мишени и непрямое действие (через продукты радиолиза воды). Доказательством того, что во время облучения большинство биохимических изменений обусловлено продуктами радиолиза воды, является радиоустойчивость сухих и порошкообразных ферментов по сравнению с их водными растворами.

Биохимические нарушения заключаются в повреждении биологических макромолекул как вследствие прямого поражения энергией ионизирующего излучения, так и в результате их атаки активными окислителями. При этом также образуются радикалы, которые имеют свободные электроны и поэтому очень реакционноспо-

собны. Химические и биохимические реакции, происходящие одна за другой, могут быстро нарастать, приобретая характер цепных разветвленных реакций. В липидной среде эти реакции наиболее опасны, так как количество активных продуктов быстро и интенсивно увеличивается, инициируется процесс пероксидного окисления липидов (ПОЛ). Кроме того, образуются *радиотоксины* — биологически активные вещества (БАВ) различного происхождения. В результате окисления ненасыщенных жирных кислот и фенолов продуцируются следующие аномальные метаболиты: липидные радиотоксины — ЛРТ (пероксиды, эпоксиды, альдегиды, кетоны) и хиноновые радиотоксины — ХРТ (их предшественниками являются тирозин, триптофан, серотонин, катехоламины). К радиотоксинам относятся и другие токсические метаболиты, продукты клеточного распада.

Под влиянием ионизирующего излучения непосредственно или через продукты радиолиза воды и радиотоксины *повреждаются ферменты*. Выраженная радиочувствительность свойственна тиоловым ферментам, которые содержат сульфгидрильные группы (SH), легко окисляющиеся с потерей активности. Некоторые ферменты, особенно выходящие в цитоплазму из поврежденных лизосом, наоборот, активируются. В дальнейшем возрастает интенсивность ферментативных реакций: усиливается ферментативный распад белков и нуклеиновых кислот, нарушаются окислительное фосфорилирование и антиоксидантная активность. Высокополимерные полисахариды (например, гиалуроновая кислота) деполимеризируются.

Непосредственно, а также вследствие воздействия продуктов радиолиза воды, радиотоксинов и в результате ферментативной атаки повреждается макромолекула ДНК. При облучении растворов нуклеиновых кислот наблюдается радиационно-химическое окисление пиримидиновых оснований и дезаминирование пуриновых. На схеме 1 отображены механизмы *повреждения ДНК* ионизирующим излучением, факторы, модифицирующие и восстанавливающие данное повреждение, клеточные эффекты радиационного поражения ДНК.

Угнетается синтез белка. Массовая гибель клеток во время митоза приводит к повышению концентрации азотсодержащих веществ в крови. Азотистый баланс становится отрицательным, усиливается выведение аминокислот с мочой.

Нарушение биологических процессов в клетках. Любая клеточная структура может стать мишенью для лучевой энергии, а также объектом воздействия активных продуктов окисления, радиотоксинов и ферментов.

С помощью микроскопии обнаруживают признаки радиационного поражения *ядра* (набухание, пикноз, лизис), а также *хромосомные мутации* (поломки, перестройки, фрагментации), которые вместе с *генными мутациями* вызывают нарушение наследственных свойств клетки, угнетение синтеза ДНК и белков. Повреждение ядра обусловлено не только прямым действием ионизирующего излучения на молекулы ДНК и структуру хромосом, но и нарушениями в других органоидах, которые возникают по типу порочного круга.

Свободнорадикальные реакции активно развиваются в фосфолипидном бислое *биомембран*, где происходит постоянный контакт молекулярного кислорода с липидами. Это превращает мембраны в мишень и “критическую структуру”. Проницаемость клеточной мембраны для электролитов и воды повышается, калий выходит из клеток. В случае повреждения *лизосом* в цитоплазму высвобождаются литические ферменты (рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза, катепсины). Нарушение окислительного фосфорилирования и транспорта электронов в *мито-*

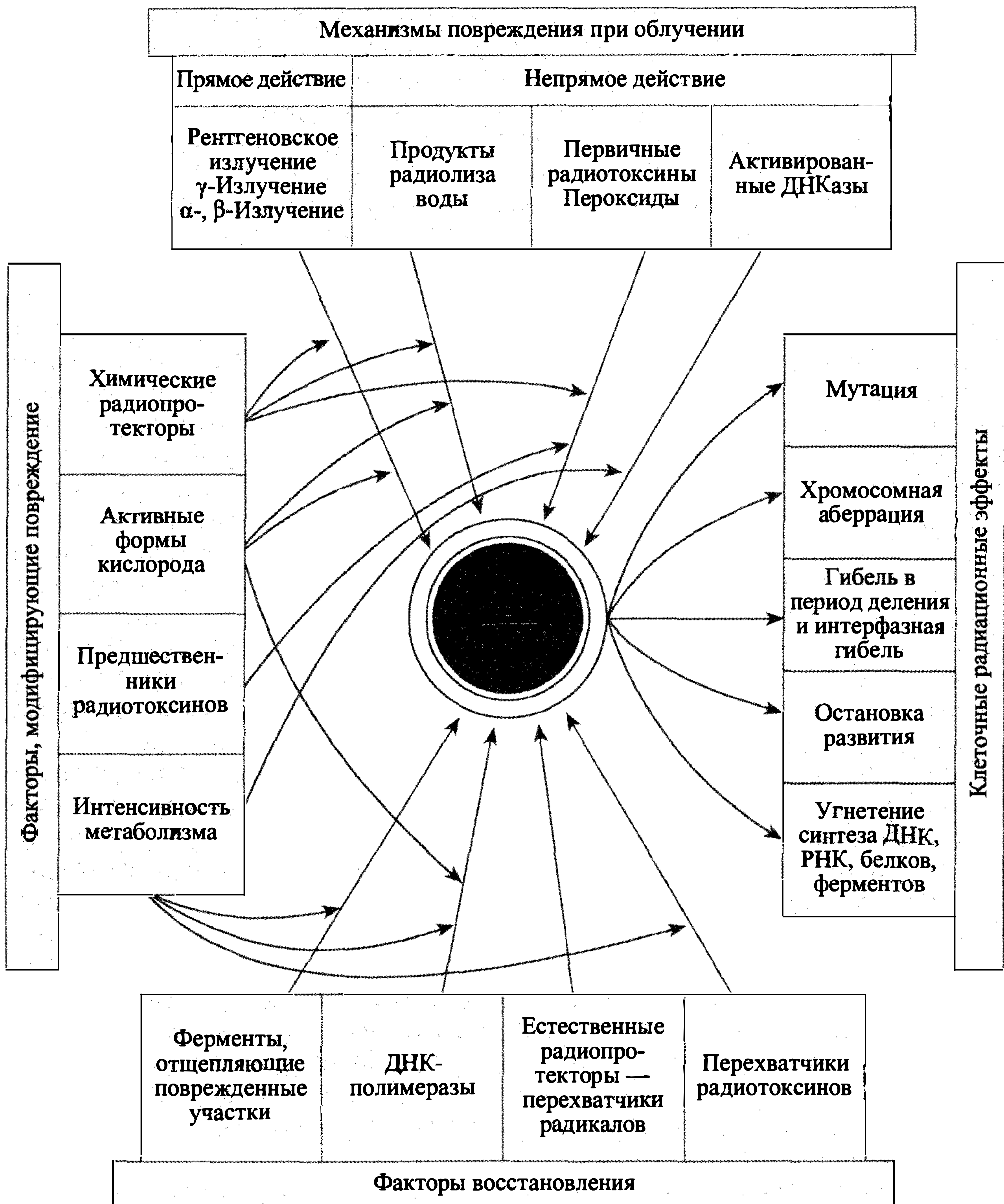


Схема 1. Механизмы повреждения и восстановления ДНК при облучении. Факторы, модифицирующие повреждение, и факторы восстановления

хондриях обуславливает нарушение энергетического обмена, торможение биосинтетических процессов и нарушение многих клеточных функций.

Клетка как биологический объект является динамической системой, которая постоянно находится в стадии перехода из одного состояния в другое. Существуют две формы клеточной гибели. Первая — репродуктивная, или митотическая

(во время деления), вторая — интерфазная. Последствия повреждения ДНК могут не определяться в дифференцированных клетках, которые не делятся. Если же это камбиальная клетка, способная к митотическому делению, то радиационное нарушение структуры ДНК, как правило, приводит к гибели клетки во время митоза. Если клетка с генетическими нарушениями не гибнет, то она может стать носителем измененных наследственных свойств. Соматическая клетка может превратиться в злокачественную, а хромосомные aberrации в половых клетках могут послужить причиной наследственных болезней у потомков.

Нарушение биологических процессов на тканевом уровне. Хотя радиочувствительность ядра не превышает таковую у других органоидов, поражение именно ядерных структур имеет наибольшее значение в жизнедеятельности клетки. Изучение сравнительной радиочувствительности тканей показывает, что она прямо пропорциональна пролиферативной активности и обратно пропорциональна степени дифференциации клеток. Следовательно, наиболее высокой радиочувствительностью обладают ткани с большой скоростью клеточного деления. Это прежде всего кроветворная и лимфоидная ткани, в которых процесс деления клеток происходит постоянно. Следующей в этом ряду стоит эпителиальная ткань (особенно железистый эпителий пищеварительных и половых желез), затем покровный эпителий кожи и эндотелий сосудов. А завершают перечень фиброзная, хрящевая, костная, мышечная и нервная ткани.

Функции клеток, лишенных способности к делению, редко нарушаются даже при наличии радиохимических мутаций, поскольку в каждой зрелой клетке функционально активными являются не более 3—10 % генов, вероятность повреждения которых маловероятна.

Нарушение функций организма и основные патофизиологические синдромы. При облучении летальными дозами радиации преобладает интерфазная гибель клеток; смерть наступает на протяжении нескольких часов после облучения. В случае облучения средними дозами жизнь возможна, но во всех физиологических системах происходят патологические нарушения с учетом сравнительной радиочувствительности тканей. При облучении всего организма клетки повреждаются в большей степени, чем после облучения их в тканевой культуре. Следовательно, лучевая болезнь — это не совокупность изменений на клеточном и тканевом уровне, а результат более сложных биологических явлений — нарушения регуляторных механизмов и взаимодействия различных функциональных систем.

На уровне целого организма патогенез радиационного повреждения состоит из патофизиологических синдромов (синдром — это комплекс симптомов, объединенных общностью патогенеза).

Гематологический синдром наиболее характерен для всех форм лучевого поражения. Он заключается в нарушении структуры гемопоэтической ткани, прогрессирующей атрофии костного мозга, лимфатических желез и селезенки и сопровождается изменениями периферической крови. Наблюдаются уменьшение количества всех клеток крови, а также их функциональная неполноценность. Сначала развивается *лимфопения*, так как образование активных кислородных радикалов — продуктов радиолиза воды — обуславливает раздражение нервных рецепторов и активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС). При этом глюкокортикоиды вызывают массовый апоптоз лимфоцитов. Позднее возникают *гранулоцитопения*, *тромбоцитопения*, *анемия*. Сроки их развития зави-

сят от продолжительности жизни гранулоцитов, тромбоцитов, эритроцитов. Когда зрелые клетки отмирают, на их место не приходят молодые, так как пролиферирующие клетки-предшественники гибнут в процессе митоза.

Геморрагический синдром — типичное проявление лучевого поражения в виде незначительных и обширных кровоизлияний в кожу, слизистые оболочки, внутренние органы, кровотечения из носа, кишечника, мочеиспускательного канала. В патогенезе этого синдрома имеют значение тромбоцитопения, повреждение сосудистой стенки и активация фибринолиза.

Сосудистый синдром. Сосуды (особенно мелкие) подвергаются патологическим изменениям. Механизмы их повреждения таковы:

- прямое действие радиации на сосудистый эндотелий;
- повреждение эндотелия окислителями (продуктами радиолиза воды) и радиотоксинами;
- нарушение трофики сосудов вследствие дефицита тромбоцитов (тромбоциты принимают участие в поддержании целостности сосудистой стенки, ее эластичности и резистентности);
- потеря способности эндотелия вырабатывать полисахаридно-белковые комплексы для построения базальной мембраны;
- слушивание поврежденного эндотелия;
- деструктивные изменения периваскулярной ткани, служащей механической опорой сосуда (соединительнотканые волокна разрушаются, основное вещество деполимеризируется, коллаген качественно изменяется);
- высвобождение БАВ, к которым относятся лизосомальные протеолитические ферменты, кинины, гиалуронидаза, что усугубляет повреждение сосудистой стенки;
- нарушение тонуса и резистентности сосудов, а также проницаемости и обмена веществ между кровью и тканями.

Синдром снижения иммунологической реактивности проявляется снижением активности фагоцитоза и угнетением антителообразования, поэтому инфекционный воспалительный процесс — наиболее раннее и тяжелое осложнение облучения. Не только внешняя, но и внутренняя среда организма становится источником инфекции (аутоинфекция). В полости рта развивается тяжелая форма воспаления. Течение тонзиллита носит некротический характер. Пневмония часто приводит к смерти больного. В кишечнике также развивается инфекционный процесс.

Желудочно-кишечный синдром — комплекс симптомов со стороны пищеварительного канала, приводящий к нарушению пищеварения и развитию интоксикации. Это одна из причин смерти больного. В его патогенезе ведущую роль играют следующие механизмы:

- прямое и не прямое повреждение эпителия слизистой оболочки пищеварительного канала;
- прямое и не прямое повреждение эпителия кишечных желез;
- интерфазная гибель клеток эпителия;
- нарушение митотического деления и регенерации клеток эпителия;
- оголение ворсинок, опустошение крипт;
- изменение нормальной и патогенной микрофлоры кишечника (аутоинфекция);
- потеря защитных свойств слизистой оболочки кишечника (барьерной функции);

- всасывание в кровь токсических продуктов бактериального и кишечного происхождения;
- выход плазмы крови в кишечник;
- тяжелое некротическое воспаление слизистой оболочки полости рта;
- метеоризм, диарея;
- боль;
- нарушение или невозможность пищеварения, голодание и истощение организма.

Нейроцеребральный синдром подтверждает высокую чувствительность нервной системы к любому влиянию, в частности к ионизирующему излучению.

Выше речь шла о сравнительно высокой радиоустойчивости нервных клеток к прямому действию радиации, поскольку их гибель вызывают более высокие дозы облучения. Однако структурные изменения не всегда отвечают функциональным. Через несколько секунд после облучения нервные рецепторы подвергаются раздражению продуктами радиолиза, первичными и вторичными свободными радикалами, радиотоксинами. Патологические импульсы поступают в нервные центры, нарушая функциональное состояние центральной и автономной (вегетативной) нервной системы. Изменения биоэлектрической активности головного мозга можно зарегистрировать в первые минуты после облучения. Сначала наблюдается возбуждение, затем — торможение и угнетение. Следовательно, нейро-рефлекторная деятельность, а также кортиковисцеральные взаимосвязи нарушаются раньше, чем появляются другие типичные симптомы лучевой болезни. С этим связаны сначала функциональные, а позднее — и более выраженные нарушения со стороны органов и систем. Летальные дозы ионизирующего облучения служат причиной церебральной формы острой лучевой болезни.

Синдром эндокринной недостаточности развивается в результате прямого и непрямого повреждения эпителия эндокринных желез. Кроме того, поражение эндокринной системы происходит вследствие стресса (гиперактивация ГНС). По патогенезу это большей частью опосредованные и реактивные эффекты облучения. Начальное повышение активности эндокринных желез сменяется угнетением с дальнейшим истощением их функции. Дополнительно следует отметить действие радиоизотопов (радиоактивный йод повреждает щитовидную железу).

Компенсация патогенного действия радиации на молекулярном уровне осуществляется естественными *антиоксидантными системами* (перехватчиками свободных радикалов, инактиваторами пероксидов, донаторами сульфгидрильных групп). Это металлоферменты (каталаза, глутатионредуктаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза), витамины (аскорбиновая кислота — витамин С, никотиновая кислота — витамин РР, токоферола ацетат — витамин Е, рибофлавин — витамин В₂), тиоловые соединения (глутатион).

Способность клеток восстанавливать повреждение ДНК (с помощью репаративных ферментов; рис. 3) — один из основных факторов, определяющих стойкость организма к влиянию ионизирующего излучения.

Если повреждение ДНК не может быть восстановлено, включается механизм элиминации клетки путем апоптоза, цитолиза и фагоцитоза. Репаративная регенерация осуществляется за счет неповрежденных камбиальных клеток. Следовательно, течение лучевого поражения определяется не только дозой облучения, но и реактивностью организма.

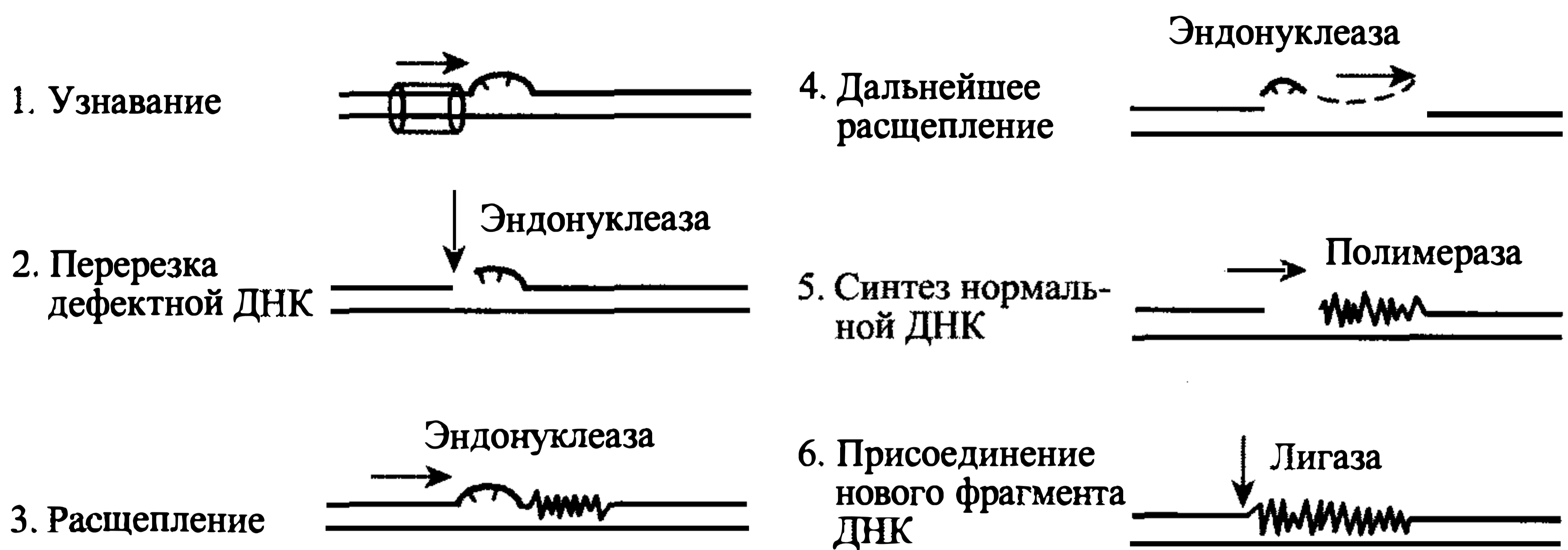


Рис. 3. Восстановление поврежденной цепочки ДНК с помощью репаративных ферментов

Острая лучевая болезнь

Выделяют три формы острой лучевой болезни: костномозговую, кишечную и церебральную.

Костномозговая форма имеет четыре клинических периода.

Начальный период (период первичной общей реакции), длительность которого составляет от нескольких часов до 1—3 сут., характеризуется реакцией нервных и гормональных механизмов на облучение — нервным возбуждением, головной болью, нарушением вегетативных функций, лабильностью вазомоторных реакций, артериального давления и пульса, функциональными расстройствами внутренних органов, тошнотой, рвотой и диареей (“рентгеновское похмелье”). Температура тела может повышаться в результате нарушения терморегуляции. Наблюдается кратковременный перераспределительный нейтрофильный лейкоцитоз, вызванный активацией симпатoadреналовой системы. Одновременно развивается лимфопения, обусловленная апоптозом лимфоцитов под влиянием избытка глюкокортикоидов, который является следствием активации ГНС. В тяжелых случаях возможен лучевой шок.

Скрытый период — это период мнимого благополучия, когда проявления, связанные с чрезмерным возбуждением нервной и эндокринной систем, исчезают, а типичные симптомы лучевой болезни еще не развились.

В **период разгара** разворачиваются основные синдромы лучевого поражения, прогрессируют лейкопения и тромбоцитопения, возникают геморрагические нарушения, анемия, инфекционные осложнения. Состояние полости рта: аутоинфекция служит причиной некротического воспаления языка, десен, миндалин; прием пищи затруднен.

Завершение болезни. Максимум летальности приходится на период выраженной гранулоцитопении и тромбоцитопении. Основными причинами смерти являются кровотечения и инфекции (чаще всего это пневмония, течение которой на фоне снижения иммунологической реактивности очень тяжелое).

Признаками выздоровления служат улучшение самочувствия, нормализация картины крови (пул клеток крови пополняется за счет пролиферации неповрежденных стволовых клеток). Однако еще продолжительное время (до 6 мес.) сохраняются такие проявления, как астения, утомляемость, общая слабость, неустойчивость гемопоэза, эндокринные нарушения, ослабление половой функции, снижение иммунитета.

Отдаленные последствия болезни подразделяют на соматические (стерильность, снижение иммунитета, катаракта, нефросклероз, нейродистрофические нарушения, снижение адаптационных возможностей, что обуславливает преждевременное старение и уменьшение продолжительности жизни) и генетические (нестабильность наследственного аппарата, накопление повреждений в генетическом аппарате соматических клеток, лейкозы, опухоли, наследственные болезни).

Кишечная форма острой лучевой болезни развивается в результате массовой гибели клеток кишечного эпителия в период их митотического деления. Слизистая оболочка кишечника, лишенная эпителия, становится открытыми воротами для инфекции. Возможно развитие коллапса вследствие всасывания в кровь токсических веществ бактериального и тканевого происхождения, потери воды и электролитов. Клиническая картина дополняется рвотой, анорексией, вялостью, повышением температуры тела, болью в различных участках кишечника, примесью крови в кале. Возможны паралитическая кишечная непроходимость, перитонит. Смерть наступает через 8—12 сут.

Церебральная форма развивается в результате прямого повреждающего действия высоких доз ионизирующего излучения на нервную ткань, что является причиной структурных изменений и даже гибели нервных клеток, нарушения терморегуляции, тонуса сосудов, развития судорожно-паралитического синдрома. Возможна токсическая (сосудистая) форма лучевого поражения, когда смерть наступает на 4—7-е сутки с развитием менингеальной симптоматики или в 1—3-й день — с коллапсом и судорогами.

Острейшая форма острой лучевой болезни (смерть “под лучом”) наблюдается через несколько минут (часов) в результате денатурационной инактивации клеток и интерфазной их гибели.

Хроническая лучевая болезнь

Хроническая лучевая болезнь является результатом повторных облучений невысокими дозами радиации. Патогенез и клиническая картина по сути такие же, как и при острой лучевой болезни, тем не менее динамика и степень тяжести отдельных проявлений отличаются.

Выделяют три степени тяжести хронической лучевой болезни.

При *первой степени* тяжести нарушения носят характер обратимых функциональных расстройств наиболее чувствительных систем организма. Иногда самочувствие больного удовлетворительное, однако при исследовании крови обнаруживают умеренную неустойчивую лейкопению и тромбоцитопению.

Вторая степень тяжести сопровождается более выраженными изменениями со стороны нервной и кроветворной систем, наличием геморрагического синдрома и снижением иммунитета. Лейкопения и лимфопения приобретают стойкий характер, количество тромбоцитов также уменьшено.

Для *третьей степени* характерны тяжелые необратимые изменения в органах, выраженная дистрофия тканей, в частности нервной. Функция гипофиза и надпочечников истощена. Кроветворение резко угнетено, тонус сосудов снижен, а проницаемость их стенки повышена. Наблюдаются язвенно-некротические поражения слизистых оболочек. Сопутствующие инфекционные и воспалительные процессы также носят некротический характер.

Хроническая лучевая болезнь любой степени может обусловить патологические изменения в отдаленные сроки. Поскольку в дифференцированных тканях интерфазная гибель клеток не происходит, в них могут сохраняться повреждения ДНК и повышается склонность к возникновению опухолей, ранних дистрофических изменений. Организм, который подвергся облучению низкими дозами радиации, преждевременно стареет.

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ ТРАВМА

Этиология. Повреждение организма электрическим током зависит от его физических параметров: силы (сила тока свыше 100 мА для человека смертельна), напряжения (до 100 В служит причиной низковольтной электротравмы, свыше 1000 В — высоковольтной; поражение молнией обуславливает сверхвысоковольтную электротравму), характера (повреждающее действие постоянного тока напряжением до 500 В меньше, чем переменного; при большем напряжении наблюдается обратная зависимость), а также от частоты переменного тока и сопротивления среды. По электрическим свойствам ткани организма неоднородны: жидкости — хорошие проводники, а эпидермис обладает высокой сопротивляемостью. Важным условием, определяющим повреждающее действие электрического тока, является путь прохождения его в организме.

Патогенез. В основе реакций организма на электрический ток лежат первичные изменения в тканях, через которые прошел ток, возникающие в результате преобразования электрической энергии в другие виды энергии — тепловую, механическую, электрохимическую. В биологической среде электрический ток поляризует атомы и молекулы, изменяет пространственную ориентацию заряженных частичек и усиливает их движение: электрическая энергия преобразуется в тепловую, которая увеличивается при повышении сопротивляемости среды. Нарушение целостности тканей (разрывы и даже переломы костей) — это проявление механического действия тока.

Для электропатологии наибольшее значение имеет так называемое специфическое действие тока, обусловленное перераспределением ионов (*электролизом*) вблизи клеточных мембран, которое нарушает биоток действия и создает биопотенциалы повреждения (возбудимые структуры — нервные, мышечные — наиболее чувствительны). Электрический ток также изменяет состояние коллоидов (зависших заряженных частичек).

Итак, патогенез электротравмы определяется *электрохимическим, электро-термическим и электромеханическим влиянием* на организм.

Электротравма обуславливает местные (ожоги) и общие изменения в организме.

Возбуждение *нервной системы* служит причиной гиперсекреции катехоламинов с дальнейшими соматическими и висцеральными нарушениями. Спазмы и судороги могут вызвать переломы костей, нарушение дыхания, повышение артериального давления, непроизвольные дефекацию и мочеиспускание.

У человека наиболее опасно прохождение электрического тока через *сердечную мышцу*, которая больше всего чувствительна к его воздействию в состоянии рефрактерности. Электролиз в синцитии миокарда уменьшает рефрактерную фазу и изменяет сердечный ритм. Развивающаяся при этом фибрилляция желудочка смертельна и спонтанно не исчезает (у некоторых животных она обратима). Нарушение ритма сердца (тахикардия, брадикардия, экстрасистолия, блокада) мо-

жет возникать и в тех случаях, когда электрический ток через сердце не проходит, и является результатом рефлекторного нарушения венечного кровообращения или повышения тонуса блуждающего нерва. По этим же причинам может наступить остановка сердца.

Резкое нарушение *дыхания* или его остановка при электротравме обусловлено центральным (паралич дыхательного центра, остановка дыхания после прохождения тока через трансбульбарную петлю) и периферическим (рефлекторное нарушение работы дыхательного центра вследствие раздражения чувствительных нервов и интерорецепторов) механизмами. Спазм голосовой щели и вертебральных сосудов, которые доставляют кровь в дыхательный центр, или тетаническое сокращение дыхательных мышц также значительно затрудняют дыхание (*острая электрическая асфиксия*).

Шок, возникающий в результате электротравмы, относится к болевому.

Тяжесть электрической травмы зависит от исходного состояния организма. Электротравма является менее тяжелой в состоянии наркоза или во время сна в результате торможения коры большого мозга, а также при общем охлаждении и гипотиреозе. Резистентность к электротравме снижается на фоне истощения, усталости, кровопотери, сердечно-сосудистых заболеваний, туберкулеза, алкогольного опьянения. Даже омическое сопротивление кожи изменяется в зависимости от состояния нервной системы — боль его снижает.

ПАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ФАКТОРОВ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА

Факторы космического полета интересны тем, что с ними (особенно с невесомостью) организм в ходе эволюции не сталкивался и приспособляемость к ним ограничена. Тяжесть нарушений зависит от длительности пребывания в условиях невесомости, степени перегрузки на динамических этапах полета, а также тренированности космонавта.

Перегрузка — это сила, действующая на организм при движении с ускорением на динамических этапах полета (на старте и во время приземления). Возникающие нарушения относятся к *кинетозам*. Ведущим звеном в их патогенезе является смещение органов и жидкостных сред в направлении, обратном движению. Поэтому во время полета тело космонавта сориентировано таким образом, чтобы действие перегрузки не совпадало с продольной осью тела (так как в данном случае резко нарушается мозговое кровообращение), а было направлено в поперечном направлении. При этом патологические изменения возникают преимущественно в легких и состоят в нарушении внешнего дыхания, легочного кровообращения и газообмена (изменение перфузионно-диффузионных соотношений в вентральных и дорзальных отделах легких). Не менее важны смещение внутренних органов, чрезмерное раздражение интерорецепторов и выраженная афферентная импульсация в ЦНС.

Невесомость — это состояние, возникающее на основном этапе полета в условиях исчезновения гравитации. Значительные изменения развиваются в *опорно-двигательном аппарате* в результате гипокинезии и уменьшения механической компрессии костей. Снижается мышечный тонус (в норме определенные усилия мышц необходимы для преодоления силы земного притяжения) и связанные с ним энергозатраты. Уменьшается масса скелетных мышц и костей, которые теряют кальций и фосфор.

Выраженные изменения развиваются в *системе кровообращения*. Происходит перераспределение крови с увеличением кровенаполнения сосудов верхней половины туловища и головы. Растяжение предсердий и раздражение волюморцепторов приводят к повышенной секреции кардиомиоцитами предсердного натрий-уретического пептида и торможению выделения вазопрессина и альдостерона, что служит причиной потери натрия и воды почками, уменьшения ОЦК и нагрузки на сердце (см. главу XI “Нарушение водно-электролитного обмена”). Отрицательный азотистый баланс и потеря воды обуславливают снижение массы тела.

В патогенезе изменений в условиях невесомости определенную роль играет нарушение *нервной трофики*. Достаточная афферентация является необходимым условием трофического обеспечения тканей, а в невесомости возникает дефицит афферентной импульсации из всех органов (опорно-двигательного аппарата, мозжечка, сосудистой стенки), функция которых зависит от силы гравитации, т. е. развивается состояние функциональной деафферентации. А это означает, что при длительной невесомости в указанных органах происходят не только атрофические, но и нейродистрофические изменения (Н.К. Симеонова, 1977).

Значительные проблемы возникают во время адаптации к условиям нормальной гравитации после приземления.

ПАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Среди миллионов химических соединений десятки тысяч их используются в быту, медицине, промышленности, сельском хозяйстве. Большинство из них может навредить здоровью человека. Токсическими свойствами обладают химические вещества как экзогенного, так и эндогенного происхождения. Любое неорганическое и органическое химическое вещество в зависимости от действующего количества может быть полезным, нейтральным или токсическим (отравляющим) для организма.

По происхождению различают *экзогенные токсические вещества естественного происхождения* и *синтетические вещества*. К естественным относятся токсические вещества биологической природы (бактериальные токсины, яды растительного и животного происхождения), неорганические соединения и органические соединения небиологической природы. К синтетическим веществам принадлежат продукты химического синтеза и специальных видов производства: пестициды, лекарственные средства и пищевые добавки, топливо и смазка, растворители и красители, косметика, побочные продукты химического производства, примеси, отходы.

В зависимости от условий влияния на организм различают загрязнители окружающей среды, производственные и бытовые токсические вещества, наркотические вещества, формирующие у человека вредные привычки и зависимость, а также боевые отравляющие вещества.

Среди экзогенных токсических веществ выделяют отдельную группу *ксенобиотиков* — инородных для человека, искусственно синтезированных химических веществ, которые не встречаются в природе (соединения тяжелых металлов, пестициды, радионуклиды и т. п.).

Токсичность химического вещества определяется физическими и химическими свойствами, наличием реактивных химических групп, дозой, концентрацией, путем

и скоростью проникновения в организм, возрастом, полом, массой тела, реактивностью организма, режимом питания, состоянием здоровья (наличие заболеваний).

К основным физическим свойствам химических веществ, определяющим степень поражения организма, относятся состояние агрегации вещества, уровень его дисперсности, кристаллический полиморфизм, летучесть, растворимость, способность к ионизации.

Состояние агрегации. Токсический потенциал вещества в газообразном состоянии значительно выше, чем вещества, находящегося в жидком или твердом состоянии. Газообразные вещества очень быстро попадают в организм через дыхательные пути.

Чем больше летучесть вещества, тем выше риск отравления человека вследствие абсорбции химического вещества эпителием верхних дыхательных путей. Выраженная дисперсность твердых токсических веществ повышает их способность к проникновению в организм, особенно через пищеварительный канал.

Водо- и жирорастворимость химических веществ — свойства, от которых зависит степень поражения при отравлении. Высокая жирорастворимость способствует интенсивной абсорбции токсических веществ через кожу и пищеварительный канал, их диффузии во внутриклеточной жидкости.

Токсичность водорастворимых веществ прямо пропорциональна степени их растворимости в воде, играет важную роль в абсорбции летучих веществ эпителием дыхательных путей во время ингаляции. Вещества с высокой степенью растворимости абсорбируются быстрее и в большем количестве за единицу времени.

Степень ионизации может быть решающей для токсичности. Токсичность соединений тяжелых металлов зависит от их способности высвобождать ионы металла. Оптические и геометрические свойства химических веществ важны при взаимодействии с рецепторами на клеточном уровне.

Доза является важнейшим фактором, определяющим токсичность вещества. Различают поглощенную и абсорбированную дозу, т. е. то количество вещества, которое попало в кровь, межклеточную жидкость и клетки. В зависимости от величины смертельной (летальной) дозы (количества вещества, вызывающего смерть взрослого организма) различают шесть степеней токсичности веществ экзогенного происхождения, которые поступают в организм перорально: чрезвычайно токсичные (5 мг на 1 кг массы тела); очень токсичные (5—50 мг/кг); высокотоксичные (50—500 мг/кг); среднетоксичные (500—5000 мг/кг); малотоксичные (5000—15 000 мг/кг); практически нетоксичные (>15 000 мг/кг) (Г. Могош, 1984). Для лекарственных препаратов существуют три основных типа доз: терапевтические, токсические, смертельные. Токсическая доза лекарственного препарата обуславливает в организме патологические изменения, которые не приводят к летальному исходу.

Концентрация химических веществ занимает одно из главнейших мест в детерминизме токсичности. Доза в 5 мл концентрированной сульфатной (серной) кислоты может быть летальной, а то же количество кислоты в виде 0,002—0,003 % раствора не нанесет ущерба организму. Токсические газы и летучие вещества повредят организму в большей степени в случае высокой их концентрации в воздухе.

Токсичность веществ может быть намного большей, если они поступают в организм парентеральным путем или через дыхательные пути, по сравнению с

введением через пищеварительный канал. В пищеварительном канале токсичность химических веществ может модифицироваться благодаря разбавлению, уменьшению или увеличению их растворимости, образованию соединений с незначительной токсичностью. Жиры продуктов питания могут повышать токсичность жирорастворимых веществ или замедлять их абсорбцию (например, солей мышьяка).

Токсичность химических веществ для детей выше, чем для взрослых. Женщины менее резистентны к химической агрессии. Их чувствительность к токсическим веществам выше в период беременности и лактации.

Степень чувствительности к отдельным химическим веществам может быть врожденной или приобретенной. Чаще всего приобретенная модификация чувствительности связана с наличием в организме других патологических процессов.

Токсическое влияние химических веществ на уровне человеческой популяции проявляется ростом показателей заболеваемости и смертности, увеличением количества врожденных пороков развития, снижением рождаемости, нарушением демографических характеристик, уменьшением средней продолжительности жизни, культурной деградацией.

Токсические процессы **на уровне целостного организма** характеризуются болезнями химической этиологии, транзиторными токсическими реакциями (временная потеря трудоспособности, которая быстро и самостоятельно проходит, например, раздражение дыхательных путей, психодиспептическое состояние), стойкими нарушениям реактивности организма в ответ на действие физических, химических, биологических факторов окружающей среды, а также психических и физических нагрузок (аллергия, иммуносупрессия, быстрая утомляемость), специфическими токсическими реакциями с длительным скрытым периодом, которые развиваются лишь у части популяции (онкогенез, эмбриотоксичность, нарушение репродуктивной функции).

На уровне организма различают процессы, формирующиеся по пороговому принципу. Под действием химического вещества, доза которого ниже определенного уровня, токсический процесс не развивается. При условии достижения определенной дозы он развивается обязательно. Прослеживается зависимость доза—эффект у конкретного организма. Чем выше доза, тем более выражены проявления токсического эффекта. К этой группе относятся интоксикации, транзиторные токсические реакции.

В процессах, формирующихся по беспороговому принципу, вероятность достижения эффекта сохраняется при наличии минимального количества токсического вещества. Однако процесс может не развиваться в случае действия дозы, даже приближенной к летальной. Дозовая зависимость прослеживается только на уровне популяции. К таким процессам относятся аллергия, онкогенез, тератогенез.

Повреждающее действие химических веществ **на отдельные органы и системы** проявляется нейро-, гепато-, гемато- и нефротоксичностью. Для этих веществ характерны болезни, патологические функциональные реакции и неопластические процессы в определенных органах и системах.

Токсичность **на уровне клетки** сопровождается обратимыми структурно-функциональными изменениями, гибелью клеток, мутациями. Детализация нарушений функциональных и биохимических процессов в условиях действия химических факторов возможна только на **субклеточном уровне**.

Наиболее распространенным признаком токсического процесса является *интоксикация*. По продолжительности взаимодействия химического вещества и организма различают: острую интоксикацию, развивающуюся в результате однократного или повторного действия вещества в течение 1 сут.; подострую интоксикацию — после непрерывного или периодического действия химического вещества длительностью до 90 сут.; хроническую интоксикацию, возникающую вследствие продолжительного действия токсического вещества.

В случае действия вредных веществ в подпороговых концентрациях большое значение имеет накопление этих веществ или их эффектов в организме (кумуляция материальная и функциональная). В результате материальной кумуляции яды могут накапливаться, например, в костях, паренхиматозных органах, подкожной жировой клетчатке. Особенно это характерно для тяжелых металлов (ртути, свинца). Под влиянием дополнительных факторов (инфекции, значительной физической нагрузки) возможен выход накопленных веществ из депо, что обуславливает появление тяжелых клинических признаков интоксикации.

Выделяют следующие *периоды интоксикации*: контакта с химическим веществом; скрытый; разгара заболевания; выздоровления.

Степень тяжести и длительность каждого из периодов зависят от свойств токсического вещества, его дозы, условий взаимодействия с организмом, реактивности и резистентности последнего.

По локализации патологического процесса токсическое действие может быть общим и местным. При *общем токсическом действии* в патологическом процессе принимают участие несколько органов и систем, отдаленных от места действия (аппликации) токсического вещества. Общее действие определяется резорбцией (всасыванием) химических веществ, продуктов распада тканей во внутреннюю среду, рефлексорными механизмами. При *местном токсическом действии* патологический процесс развивается непосредственно на месте аппликации токсического вещества.

При низком пороге чувствительности любого органа или системы к токсическому веществу возможно *выборочное повреждение*. Вещества, порог чувствительности к которым неодинаков, называются выборочно действующими. Различают нейро-, нефро-, гепато-, гематотоксические вещества. Большинство ксенобиотиков обуславливают развитие патологических процессов в нескольких органах и системах. Интоксикации чаще всего носят смешанный характер с компонентами общих и местных повреждений.

В зависимости от интенсивности действия токсического вещества различают тяжелую интоксикацию с угрозой для жизни, интоксикацию средней степени тяжести с длительным течением, развитием осложнений, необратимыми повреждениями органов и систем, а также легкую интоксикацию с полным выздоровлением на протяжении нескольких суток.

Кинетика химических веществ состоит из абсорбции, распределения их в организме, метаболических преобразований и экскреции. На биодоступность — абсорбцию химических веществ — влияют сопутствующие заболевания другой этиологии, одновременное действие нескольких химических веществ и ряд дополнительных факторов (место проникновения, характер питания, голодание).

Распределение химического вещества — процесс его перемещения по различным компартментам (секторам) организма — зависит от многих факторов. Вещества, тесно связанные с белками плазмы, медленно высвобождаются из крови.

Для хорошо растворимых в жирах токсических веществ характерна высокая степень распределения. Чтобы преодолеть липидный барьер клеточной мембраны, химическое вещество должно находиться в неионизированном состоянии. Ионизированные вещества преимущественно остаются в компартментах первичной локализации.

Механизмы токсического действия большинства химических веществ известны частично. В их основе лежит взаимодействие с определенными структурными элементами (“мишенями”) организма. Роль “мишеней” могут выполнять структурные элементы клеток, межклеточного пространства, системы регуляции клеточной активности.

В межклеточной жидкости химические вещества, способные связывать ионы (комплексообразователи или этиленгликоль), вызывают гипокальцемию. Острая гипокальцемия нарушает функции нервной системы, мышечный тонус, гемостаз.

В клетках структуры-мишени представлены белками, нуклеиновыми кислотами, липидами, биологическими мембранами, рецепторами гормонов и нейромедиаторов.

Токсические эффекты химических веществ проявляются нарушением транспортных, структурных, энзиматических функций белков. Независимо от функционального назначения белков повреждение внутрибелковых связей (под действием концентрированных кислот, щелочей, окислителей, ионов тяжелых металлов) служит причиной денатурации. Ртуть, мышьяк, сурьма, таллий присоединяются к сульфгидрильным группам белков, а свинец, кадмий, медь, кобальт — к карбоксильным группам.

Каталитическая активность ферментов (энзимов) под действием токсических веществ может повышаться вследствие их активации, усиления синтеза и торможения процессов разрушения. Активация лизосомальных ферментов и выход их в плазму при отравлении ипритом, четыреххлористым углеродом инициируют аутолиз клеток. Угнетение каталитической активности возможно посредством угнетения специфической активности и синтеза ферментов, ускоренного разрушения их. Угнетение каталитической активности белков по механизму конкурентного угнетения предусматривает замещение токсическим веществом субстрата или прямое его взаимодействие с активным центром. Неконкурентное угнетение каталитической активности белков снижает сродство субстрата к активному центру. Комплексообразователи, салициловая кислота связывают металлы, находящиеся в реакционной среде, а цианиды, монооксид углерода (СО, угарный газ), сульфиды взаимодействуют с металлами, которые входят в структуру более сложных простетических групп ферментов.

Энзиматическое угнетение может быть обратимым и необратимым, происходить одновременно по нескольким механизмам.

Токсические вещества взаимодействуют с селективными рецепторами — протеинами мембран, которые формируют ионные каналы и принимают участие в проведении нервных импульсов в нервной системе, а также с другими регуляторными белками (G-протеинами, рецепторами с тирозинкиназной активностью).

Вещества, изменяющие структуру липидов и гидрофобные связи между их молекулами, считаются мембранотоксичными (спирты, детергенты, змеиные яды с фосфолипазной активностью).

Рост и дифференцировка клеток неразрывно связаны с обменом нуклеиновых кислот и синтезом белка. Повреждения возникают на этапах синтеза ДНК, РНК или белка. Биологическое значение химических веществ, нарушающих процессы синтеза белка и клеточное деление, обусловлено их цитостатическим, иммуносупрессорным, мутагенным, тератогенным и канцерогенным эффектами.

Различные типы биологических мембран имеют высокую чувствительность к действию химических веществ, которая проявляется многочисленными транспортными, метаболическими, структурными и функциональными нарушениями. Токсические вещества повышают проницаемость мембран, изменяют процессы биосинтеза, снижают уровень жизненно важных энергозависимых процессов (активного транспорта ионов, процессов энергозависимого транспорта, функционирования сократительных систем). Повреждение ультраструктурной организации мембран, рецепторов, нарушение активного и пассивного транспорта веществ через мембраны изменяют внутриклеточный пул ионов, биоэлектрические потенциалы, проведение нервных импульсов, энергетические процессы. Повреждающее действие химических веществ (бензол, толуол, хлороформ, мыла, сапонины, соли тяжелых металлов) на мембраны может быть прямым неспецифическим с нарушением структурной целостности клетки, ее лизосом и может вызвать гибель самой клетки. Специфическое прямое повреждающее действие является результатом действия токсических веществ на ферменты и селективные рецепторы. Опосредованное повреждение биологических мембран связано с механизмами активации ПОЛ и повышения фосфолипазной активности. Высвобожденная из биологических мембран под действием фосфолипазы A_2 арахидоновая кислота метаболизируется циклооксигеназным или липоксигеназным путем с образованием БАВ. Для химических веществ с прооксидантными и антиоксидантными свойствами большое значение имеет степень насыщенности тканей кислородом.

В зависимости от внутриклеточных мембран-мишеней различают яды, которые нарушают энергетический обмен (митохондрии), процессы синтеза белка (гранулярная, или зернистая, эндоплазматическая сеть), индуцируют или угнетают метаболизм ксенобиотиков (агранулярная, или незернистая, эндоплазматическая сеть), обуславливают аутолиз клеток (лизосомы).

Токсические вещества влияют на энергетические процессы по-разному. Мышьяк, ртуть, их органические и неорганические соединения, другие тяжелые металлы могут взаимодействовать с сульфгидрильными группами ферментов гликолиза и ЦТК и угнетать их активность (сульфгидрильные яды). Влияние токсических веществ, блокирующих элементы цепи дыхательных ферментов (цианиды, сульфиды), в течение нескольких минут может обусловить гибель организма. Механизм разобщения процессов биологического окисления и фосфорилирования (2,4-динитрофенол, хлорфенолы, дикумарол, салицилаты, арсенаты, тироксин) до конца не выяснен.

Снижение парциального давления кислорода в тканях считается косвенным цитотоксическим действием химических веществ. К гипоксии и аноксии чувствительны клетки с интенсивным энергообменом. Необратимые изменения в ЦНС возникают через 4—5 мин после полного прекращения снабжения нейронов кислородом. Чрезвычайно токсические химические вещества нарушают транспорт кислорода в организме (оксид углерода(II), нитро-, аминсоединения). Оксид углерода связывается с двухвалентным железом гема с образованием карбоксигемо-

глобина, метгемоглобинообразователи переводят железо гема из двухвалентной в трехвалентную форму. В обоих случаях гемоглобин теряет способность связывать кислород и транспортировать его в ткани.

Цитотоксический эффект повышенного уровня кальция в цитоплазме связан с повреждением цитоскелета и неконтролируемой активацией катаболических ферментов. Кальций из митохондрий высвобождает динитрофенол, динитрокрезол, хиноны, пероксиды, железо, кадмий, а из эндоплазматической сети — четыреххлористый углерод, бромбензол, хиноны, пероксиды, альдегиды. Поступление кальция через плазматическую мембрану усиливают четыреххлористый углерод, диметилнитрозамин, парацетамол, 2,3,7,8-диоксин. Кальций принимает участие в активации эндонуклеаз.

Активация свободнорадикальных процессов с образованием реактивных метаболитов или вторичных продуктов их преобразования, взаимодействие со структурами-мишенями приводят к нарушению клеточных функций. Усиливается образование свободных радикалов при метаболизме цитостатиков антрациклиновой группы, параквата, фенилгидразина, четыреххлористого углерода, бензпирена.

Ксенобиотики в организме подвергаются биотрансформации и выделяются в виде метаболитов. В ходе биотрансформации в *первой фазе метаболизма* химические вещества становятся более полярными вследствие окислительно-восстановительных или гидролитических реакций. Печень является основным органом биотрансформации ксенобиотиков. Почки и легкие также содержат ферменты первой и второй фаз метаболизма. В первой фазе принимают участие оксидазы смешанной функции: цитохром P₄₅₀ и флавинодержущие монооксигеназы, алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы, флавопротеинредуктазы, эпоксидгидролазы, эстеразы и амидазы. Образуется промежуточный продукт, который в реакциях *второй фазы метаболизма* может конъюгировать с глюкуроновой кислотой, глюкозой, с остатками уксусной кислоты (ацетилирование), неорганическими ионами (сульфатация), аминокислотами. Независимо от типа реакции образуются более полярные, более растворимые соединения, с лучшей способностью к экскреции через почки и пищеварительный канал. Следствием биотрансформации ксенобиотиков могут стать изменение характера токсического действия и инициация токсического процесса. Метаболизм ксенобиотиков не всегда является детоксикацией и биотрансформацией. В ходе метаболической трансформации токсические свойства химических веществ обычно снижаются, но некоторые из них образуют более токсичные соединения в результате метаболизма.

В случае попадания химических веществ через пищеварительный канал возможно их *метаболическая трансформация при первом прохождении* (абсорбция из кишечника в систему воротной вены, перфузия печени), т. е. до поступления яда в системную циркуляцию.

Способность к метаболической трансформации химических веществ у человека имеет генетические отличия. Известны генетически обусловленные типы и количественные отличия монооксигеназной системы печени, а также варианты способности к ацетилированию химических веществ. Их трансформация ухудшается при болезнях печени и в случае соблюдения гипопротеиновой диеты. В некоторых случаях, например, после отравления гептахлором, гипопротеиновый режим питания уменьшает пул микросомальных ферментов, способствуя угнетению трансформации в более токсические метаболиты. У детей грудного возраста

метаболическая активность реакций конъюгации и окисления невелика. У лиц пожилого возраста способность к метаболическим преобразованиям химических веществ также снижена.

Основной путь экскреции химических веществ из организма — через почки. Болезни почек усиливают токсичность химических веществ вследствие снижения экскреции их метаболитов. Выведение через кишечник происходит при участии билиарной секреции вещества: часть химического вещества выводится с калом, а часть повторно реабсорбируется с образованием кишечно-печеночной циркуляции. Экскреция некоторых химических веществ осуществляется через легкие (оксид азота(II)), с потом, слюной, молоком, слезами.

Скорость выведения одних химических веществ при условии насыщения ферментных систем может быть постоянной, других — возрастающей в случае повышения их концентрации во внутренней среде. Экскреция токсических веществ по обоим вариантам одновременно характерна для отравлений этиловым спиртом, ацетилсалициловой кислотой.

К некоторым химическим веществам при повторном их употреблении может возникать привыкание и формирование психической зависимости (чаще всего без тенденции к повышению дозы). Случаи с повышением дозы характеризуются постепенной адаптацией органов, тканей, клеток к токсическим эффектам химических веществ и возможностью переносить такие дозы, которые у непривычных к этому лиц могут быть летальными. Привыкание возникает к барбитуратам, амфетамину, слабительным, обезболивающим средствам.

В отличие от привыкания, зависимость и токсикомания не сопровождаются постепенным повышением толерантности к химическим веществам. Фармакоза-зависимость определяется психическими, а иногда и физическими состояниями, которые развиваются как следствие взаимодействия живого организма и препарата с модификацией поведения и другими реакциями, с попыткой принимать препарат для закрепления его психических эффектов, нередко во избежание нарушений, возникающих при его отмене. Одновременно может сформироваться зависимость от нескольких препаратов или токсических веществ. Наиболее часто встречается зависимость от этилового спирта, амфетамина, барбитуратов, седативных средств, некоторых соединений *Cannabis sativa* (марихуана), кокаина, галлюциногенов (ЛСД, мескалин, псилоцибин), опиатов (морфий, кодеин), синтетических производных опиатов, некоторых органических летучих растворителей (толуол, этиловый эфир, ацетон, четыреххлористый углерод).

В случае развития патологических процессов в организме образуются продукты нарушенного метаболизма. Некоторые из них имеют токсические свойства. Это разные по химическому происхождению продукты измененного метаболизма клеток и структур организма, которые могут образовываться при различных патологических процессах и существенно влиять на их развитие. Обезвреживание таких веществ и их выведение может быть недостаточным при поражении печени, почек, нарушении обмена веществ. Избыточное накопление в организме фенольных, азотистых, аммонийных соединений, БАВ проявляется клинически и осложняет основное заболевание.

Характеристики действия на организм химических веществ эндогенного происхождения приведены в соответствующих разделах.

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ, КОНСТИТУЦИИ И ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПАТОЛОГИИ

Кроме патогенных факторов окружающей среды в развитии болезней человека значительную роль играют генетические факторы (наследственность и конституция).

По мере того как совершенствуются методы лечения и профилактики инфекционных болезней, структура заболеваемости населения изменяется, и все большее значение приобретают болезни, возникающие под влиянием генетических факторов. В настоящее время от наследственной патологии умирает больше людей, чем от инфекций; ею обусловлено 40 % ранней смертности и инвалидности с детства, у 4 % детей обнаруживают генетические дефекты.

Болезни, причиной которых служат генетические факторы, называются *генетически детерминированными*. Часто их ошибочно называют наследственными, но таковыми является только часть из них. Это зависит от степени и формы повреждения генетического аппарата, типа наследования, а также от способности носителя генетической аномалии воссоздавать потомство. Многие генетические аномалии не наследуются, поскольку сопровождаются бесплодием носителя. Кроме того, носитель патологического гена не всегда заболевает благодаря механизмам компенсации генетической аномалии. Если болезни, обусловленные нарушением генетического аппарата, передаются в поколениях, они получают название *наследственных болезней*. Близким понятием являются *врожденные болезни*, к которым относятся болезни, возникающие сразу после рождения. В свою очередь, последние могут быть генетически детерминированными или не связанными с генетическими нарушениями (например, акушерская патология, а также токсоплазмоз или сифилис при внутриутробном инфицировании плода). В зависимости от времени выявления сугубо наследственных болезней они могут быть или не быть врожденными, т. е. иногда определяются сразу после рождения (дефекты физического развития, скелетные аномалии (например, полидактилия), муковисцидоз), а иногда позже (хорея Гентингтона проявляется в 30—35 лет, подагра — в пожилом возрасте).

Болезни, обусловленные влиянием факторов окружающей среды, но клиническая картина которых идентична известным наследственным болезням, называются *фенокопиями*.

ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ БОЛЕЗНИ

Классификация

Классификация генетически детерминированных болезней основывается на нескольких принципах.

В зависимости от степени и формы повреждения генетического аппарата половых клеток выделяют *молекулярно-генетические* и *хромосомные* болезни. В свою очередь, первые подразделяют на *моногенные* и *полигенные* (обусловленные соответственно одним или несколькими генами). *Моногенные болезни* в зависимости от типа наследования классифицируют на *доминантные* и *рецессивные*. *Полигенные заболевания* называются *мультифакториальными*. Кроме того, существует анатомо-топографическая (органно-системная) классификация наследственных заболеваний (болезни крови, почек, опорно-двигательного аппарата и т. п.). Классификация, основанная на типических нарушениях обмена веществ, используется в медицинской практике: по субстратному принципу различают болезни углеводного, жирового, белкового обмена, аминокислотного, пуринового метаболизма, а также витаминозависимые заболевание и болезни, обусловленные нарушением обмена металлов, и др.

Этиология

Материальной основой генетически детерминированных болезней служит *мутация* половых клеток. Однако мутацию нельзя назвать этиологией или этиологическим фактором, исходя из общепринятой концепции этих понятий. Особенностью наследственных болезней является то, что этиология, патогенез и клинические симптомы разделены в поколениях, т. е. действие этиологического фактора и первоначальное повреждение генетического аппарата (мутация) происходят у одного человека, а болеют его потомки при условии, если они получили мутацию в наследство.

К этиологическим факторам, вызывающим мутацию, относятся экзогенные физические, химические и биологические факторы, которые способны изменить генетический аппарат половых клеток. Они называются *мутагенами*. Химические мутагены могут быть эндогенными, например, активные кислородные радикалы.

Среди *физических мутагенов* важнейшим является ионизирующее излучение, непосредственно или через продукты радиолиза повреждающее генетический аппарат. Иногда мутацию обуславливает такая минимальная доза излучения, которая не вызывает лучевое поражение организма.

К наиболее сильным *химическим мутагенам* относятся аналоги пуриновых и пиримидиновых оснований, ошибочное включение которых в полинуклеотидную цепь приводит к искажению триплетного генетического кода, а также алкилирующие (иприт, способный метилировать азотистые основания) и дезаминирующие (нитритная (азотистая) кислота, вещества, которые в процессе метаболизма могут превращаться в нитриты, нитрозамины) агенты. Среди химических веществ, постоянно накапливающихся в окружающей среде, существует много мутагенов (сельскохозяйственных — пестициды, гербициды; производственных — эпоксидные смолы, фенол, формальдегид; пищевых — ацетальдегид, используемый в производ-

стве консервантов; бытовых и т. д.). С выхлопными газами автомобилей в воздух поступают ароматические углеводороды, свинец, оксид азота. Роль химических мутагенов могут играть лекарственные средства, особенно цитостатики (ингибиторы синтеза ДНК, производные фолиевой кислоты, аналоги пуриновых и пиримидиновых оснований и их производные — бромурацил, аминопурин). Опасность представляют химические соединения, которые, не будучи мутагенами, под действием факторов окружающей среды или включившись в метаболизм, превращаются в них. Например, ртуть под влиянием микроорганизмов может трансформироваться в мутаген метил- или диметилртуть; немутагенные производственные отходы вследствие взаимодействия с солями тяжелых металлов могут образовывать мутагенные комплексы; циклофосфамид, используемый в качестве цитостатика, не является мутагеном, но в организме превращается в высокомутатогенное вещество.

К биологическим мутагенам принадлежат вирусы инфекционного мононуклеоза, оспы, гепатита, кори, краснухи, эпидемического паротита. Так, у беременных, переболевших краснухой или вирусным гепатитом, случаются непроизвольные выкидыши, а в клетках плода обнаруживают хромосомные аберрации. У детей, рожденных этими женщинами, чаще других диагностируют хромосомные болезни. Продукты жизнедеятельности некоторых патогенных грибов (афлотоксин) могут также быть мутагенами.

Различные мутагены способны потенцировать действие друг друга, т. е. действовать синергически. Экзогенные мутагены могут индуцировать образование эндогенных мутагенов — активных форм кислорода, свободных радикалов, радиотоксинов и др.

Патогенез

Первичным и главным звеном патогенеза генетически детерминированных болезней является *мутация — стойкое скачкообразное изменение наследственного аппарата клетки, не связанное с обычной рекомбинацией генетического материала*. Сходным с мутацией понятием является однонуклеотидный полиморфизм (аллельные варианты генов). В настоящее время описаны десятки аллельных вариантов определенных генов.

Различают несколько видов мутации, возникающих под влиянием мутагенов.

Соматическая мутация происходит в соматических клетках и исчезает из популяции со смертью носителя, не передаваясь в поколениях (данная мутация в этом разделе учебника не рассмотрена).

Герминативная (гаметическая) мутация возникает в половых клетках и влияет на наследственность потомства. Мутация может быть *полезной* (как фактор эволюции) и *вредной*. По этиологии различают *спонтанную* (вызванную неопределенными эндогенными факторами) и *индуцированную* (обусловленную мутагенами) мутацию.

В зависимости от степени и формы повреждения генетического аппарата различают генную и хромосомную мутацию.

Генная мутация — это нарушение триплетного генетического кода молекулы ДНК. В ее основе лежит нарушение специфической последовательности пуриновых и пиримидиновых оснований (точечная генная мутация среди всех

генных мутаций составляет 95 %). Реже наблюдаются структурные изменения молекулы ДНК — внутригенная делеция (отрыв и потеря части гена), инверсия, инсерция (вставки), транслокация, дупликация. Спонтанные мутации возникают в результате действия еще недостаточно изученных эндогенных факторов (погрешностей в работе генетического аппарата в процессе реализации генетической информации). Частота их по сравнению с индуцированными мутациями низкая. Мутация может касаться как структурных, так и регуляторных генов. Мутация регуляторного гена приводит к изменению количества одного или нескольких белков без изменения их структуры.

Митохондриальные гены, кодирующие в митохондриях часть рибосомальных и транспортных РНК, ферментов окислительного фосфорилирования, также могут мутировать, причем частота мутаций у них выше, чем у ядерных генов.

Хромосомная мутация — более тяжелое повреждение наследственного аппарата. Она заключается в изменении или структуры хромосом (структурная аномалия, или хромосомная абберация, — делеция, транслокация, транспозиция, инверсия, дупликация; нить хромосомы может разорваться в одном или нескольких местах, ее сегменты могут потеряться или неправильно соединиться), или их количества (как результат — нерасхождение гомологических хромосом в гаметогенезе). Делеция приводит к потере хромосомного материала и служит причиной более угрожающих последствий, чем транслокация и инверсия. В возникновении некоторых хромосомных аббераций имеют значение не одно, а несколько первичных событий (для формирования определенных транслокаций необходимо почти одновременное возникновение двух делеций с последующим объединением разорванных частей).

Антимутационные механизмы. В организме существуют многочисленные механизмы, которые предотвращают появление мутации, восстанавливают мутантный ген, препятствуют его реализации или компенсируют вызванные им нарушения.

На молекулярном уровне компенсаторная реакция заключается в инактивации эндогенных мутагенов (например, активных форм кислорода) с помощью естественных *антиоксидантных систем*.

Генетическому аппарату свойственна определенная надежность. Не каждая замена азотистого основания в молекуле ДНК приводит к ошибке в случае ее редупликации. Двойной характер спирали ДНК — один из факторов этой надежности, поскольку в случае одноцепочечного повреждения молекулы ДНК восстановление происходит по матрице другой цепи. Кроме того, в клетке существует *система ферментов репарации* поврежденной ДНК (см. рис. 3), которые распознают дефект, вырезают этот фрагмент (с помощью эндонуклеазы), расщепляют его (под действием экзонуклеазы), синтезируют нормальный фрагмент (используя полимеразу) и вшивают его (с помощью лигазы). Этот защитный механизм восстанавливает около 95 % спонтанных мутаций.

Поскольку кодирующие последовательности ДНК составляют не более 10 % генома (считается, что даже 2—5 %), а основная часть ДНК не несет информации об аминокислотной последовательности белков и не кодирует структуры рибосомальных и других типов РНК, мутации в этих частях генома, очевидно, являются “нейтральными”.

Такие грубые нарушения генетического аппарата, как хромосомные абберации, не репарируются, т. е. морфологически не восстанавливаются. Однако иног-

да их существование каким-то образом компенсируется. Например, сбалансированными иногда бывают хромосомные транслокации, возможно потому, что набор генетического материала все-таки полный (а не дефицитный).

В отличие от мутантных соматических клеток, против которых существуют иммунные механизмы защиты (элиминация аномальных белков с помощью антител, а мутантных клеток — посредством цитолиза и фагоцитоза), мутантные половые клетки не подпадают под действие этих защитных механизмов. Однако если они выживают, то часто теряют способность к оплодотворению. Кроме того, с возрастом репродуктивная функция человека ослабляется, половые клетки реже оплодотворяются и немало хромосомных aberrаций в половых клетках, частота которых с возрастом увеличивается, остаются без последствий.

Следующие защитные механизмы реализуются уже у потомков, получивших мутацию в наследство.

Существуют *генетические механизмы компенсации*. Так, если мутантный ген в половой клетке — рецессивный, то у потомков в гетерозиготе при наличии нормального аллельного гена мутация фенотипически не проявляется (нормальный ген доминирует над патологическим аллелем). Иногда гетерозиготы даже получают селективное преимущество (носители гена серповидности эритроцитов устойчивы к малярии). Если мутантный ген локализован в X-хромосоме, отвечающей у человека за многие патологические генетические признаки, большинство из которых рецессивные (например, ген гемофилии), то проявления зависят от пола носителя: женщины будут здоровыми, наличие X-хромосомы с поврежденным геном у них будет компенсироваться другой, нормальной X-хромосомой.

Метаболизм также имеет определенный запас прочности. Не каждое нарушение первичной структуры белковых молекул приводит к нарушению их конформации, так как они пластичны (немало мутаций генов гемоглобина совсем не имеют вредных последствий). Функция белка может сохраняться и в случае снижения его концентрации (иногда достаточно 50 % активности фермента). Многие функции в организме обеспечиваются различными метаболическими путями, поэтому при повреждении одного из них компенсация может происходить за счет других.

На уровне целостного организма существуют такие приспособительные феномены, как *пенетрантность* (вероятность фенотипического проявления гена) и *экспрессивность* (степень клинического проявления) *гена*. Они зависят и от генетических факторов, и от факторов окружающей среды. Пенетрантность никогда не бывает 100 %. Даже доминантным признакам свойственна неполная пенетрантность и переменная экспрессивность. Иногда экспрессия определяется уровнем половых гормонов (например, реализация генов, ответственных за облысение, зависит от уровня андрогенов, поэтому она ограничена у женщин). Продолжается дискуссия относительно выделения класса так называемых *динамических мутаций*, которым свойственна переменная пенетрантность в сочетании с неполным доминированием. Для некоторых болезней, вызванных именно такими мутациями, характерно нарастание степени тяжести в поколениях (например, синдром ломкой X-хромосомы, миотоническая дистрофия, нейродегенеративные болезни, хорей Гентингтона).

Популяция не поддерживает носителей вредных мутаций. Не выживают или не дают потомства большинство носителей хромосомных aberrаций и вредных

доминантных генов (*естественный отбор*). Этому способствует и традиция ограничения браков среди кровных родственников.

Дальнейшие звенья патогенеза зависят от вида мутации — генная она или хромосомная. На этом основании различают две группы болезней — молекулярно-генетические (собственно наследственные) и хромосомные.

Молекулярно-генетические (наследственные) болезни

Поскольку генная мутация по сравнению с хромосомной касается небольшой части генетического материала, то ее носитель чаще всего сохраняет репродуктивную функцию. Поэтому молекулярно-генетические болезни могут передаваться в поколениях и являются наследственными.

Наследственная болезнь — это болезнь, обусловленная мутацией (чаще генной) в половой клетке, которая может передаваться в поколениях.

Термины, означающие такую патологию, обычно имеют окончания *-патия*: ферментопатия, гемоглобинопатия, мембранопатия, тромбоцитопатия и т. п.

У носителя, получившего генную мутацию в наследство, развивается цепь молекулярных, клеточных и системных нарушений, которые представляют патогенез наследственной болезни.

Нарушения на молекулярном (биохимическом) уровне. Мутация структурного гена приводит к нарушению структуры белковой молекулы, т. е. последовательности аминокислот в полипептидных цепях белка без изменения его количества. Мутация регуляторного гена служит причиной изменений количества белка без изменения его структуры.

Биохимические последствия мутации зависят от функции того белка, синтез которого нарушен.

Если это *ферментопатия (энзимопатия)*, то нарушение активности даже одного фермента может клинически проявиться слабоумием, болезнями системы крови, эндокринной и других систем. Ферментопатии лежат в основе многих болезней, но для их диагностики всегда необходимо биохимическое подтверждение. Так, если синтез фермента полностью отсутствует, то с помощью иммунологических методов этот белок (фермент) не обнаруживают. Может нарушаться скорость синтеза фермента, и тогда уменьшится его количество. Поскольку синтез белковой молекулы преимущественно кодируется не одним, а несколькими генами, то нарушение структуры определенного фермента чаще детерминировано мутацией различных генов.

Результатом нарушения структуры молекулы фермента могут быть снижение ее стабильности, протеолиз и разрушение измененного мутацией фермента.

Каталитическая активность фермента может быть пониженной или отсутствовать даже при нормальном его количестве. Это бывает результатом отсутствия активаторов или избытка ингибиторов фермента, отсутствия рецепторов к нему, нарушения топографии распределения фермента в клетке, структуры его каталитического центра. В последнем случае, если поврежден участок фермента, предназначенный для его взаимодействия с другими молекулами, то нарушается узнавание фермента или его сродство к субстрату.

У гомозиготного носителя мутантного рецессивного гена активность фермента резко снижена, иногда полностью отсутствует, у гетерозиготного — активность

снижается в меньшей степени. В последнем случае ферментопатия определяется только во время нагрузки пищевыми, производственными факторами, факторами окружающей среды или лекарственными средствами и проявляется как наследственная склонность к болезни (см. ниже).

Также возможно повышение активности фермента (в случае угнетения ингибиции), и тогда может происходить неконтролируемый синтез конечных продуктов (например, при подагре).

Кроме зависимости клинических проявлений энзимопатии от снижения или повышения активности фермента важное значение имеет принадлежность энзимопатии к метаболическим путям: анаболизму или катаболизму.

В случае повышения активности ферментов *анаболизма* стимулируется синтез конечных продуктов. И наоборот, при блокировании анаболических путей нарушается белоксинтетический процесс, что обуславливает дефицит конечного продукта и накопление субстрата-предшественника (так, дефицит гликогенсинтетазы в печени вызывает снижение уровня гликогена в печени и накопление глюкозы в крови).

При дефиците ферментов *катаболизма* исходный субстрат накапливается, что служит причиной развития так называемых *болезней накопления*. К ним относятся гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, мукополисахаридоз, муковисцидоз. Например, при дефиците в печени фосфорилазы развивается болезнь Гирке (гликогеноз), которая проявляется увеличением размеров печени и содержания в ней гликогена. К этой же категории болезней относится накопление металлосодержащих соединений в результате нарушения их транспорта с помощью белковых переносчиков (например, отложение гемосидерина в тканях).

Если принять во внимание, что в организме человека содержится около 10 тыс. ферментов, то 200 ферментопатий, которые уже описаны, составляют всего 2 %. Это означает, что наши знания о наследственных нарушениях метаболизма недостаточны. Лучше изучены дефекты катаболических путей, чем анаболических. Возможно, дефицит ферментов основных анаболических путей обуславливает преждевременную смерть.

Патогенетической основой “митохондриальных” болезней являются нарушения в системе окислительного фосфорилирования.

К актуальным аспектам указанной проблемы относятся нарушения ферментной системы репарации поврежденной ДНК, обуславливающие чувствительность организма к мутагенам. Доказано, что патология именно этой ферментной системы — важное звено патогенеза злокачественного роста и преждевременного старения. К данной патологии относится синдром спонтанной хромосомной нестабильности, который проявляется грубыми хромосомными абберациями и хорошо изучен в препаратах метафазных пластинок культуры лимфоцитов пациентов. И хотя эти нарушения регистрируются при изучении культуры клеток пациента в случае их фитогемагглютининовой стимуляции *in vitro*, считается, что неустойчивость хромосом наблюдается *in vivo*. Такой больной более склонен к раку.

В контексте рассматриваемой темы следует отметить, что метаболизм большинства чужеродных веществ, поступающих в организм (продуктов питания, лекарственных препаратов и т. д.), находится под генетическим контролем активности ферментов. Расщепление и преобразование этих веществ в организме может быть аномальным с образованием токсических промежуточных продуктов

(такая непереносимость веществ иногда ошибочно рассматривается как аллергия, но в основе лежат не иммунные механизмы, а ферментопатии). Данную группу нарушений изучает *экогенетика*. Особенно это актуально в отношении лекарственных препаратов, период полураспада которых в организме также определяется генетическими факторами и у 2,5 % населения он втрое меньше среднего значения. Период полураспада настолько индивидуален, что в ответ на одинаковую дозу лекарственного препарата у одних пациентов терапевтический эффект может не проявляться, у других лиц возникают побочные действия и развиваются токсические осложнения (фенацетин вызывает метгемоглобинемию, каптоприл — агранулоцитоз). Все эти проблемы определили возникновение отдельного научного направления — *фармакогенетики*.

Гемоглобинопатия — результат мутации гена, ответственного за синтез гемоглобина, *коагулопатия* — генетически детерминированный дефицит факторов гемостаза (см. главу XXIII “Патологическая физиология системы крови”), *иммунодефициты* — генетически детерминированные нарушения иммунного ответа (см. главу XVII “Патологическая физиология иммунитета”), *мембранопатия* — генетический дефект белковых молекул клеточных мембран (например, моногенная гиперхолестеринемия, возникающая вследствие нарушения работы рецепторов липопротеидов с низкой плотностью; муковисцидоз, при котором нарушено образование трансмембранного регулятора хлорных каналов, регулирующих транспорт ионов хлора через апикальные мембраны эпителиальных клеток).

Витаминзависимые наследственные болезни — генетически обусловленные нарушения обмена того или иного витамина. Так, в случае нарушения обмена тиамина, пиридоксина, цианокобаламина (витамин В₁₂), биотина (витамин Н), фолиевой кислоты (витамин В₉) возникают нарушения функций нервной системы, при дефиците кальциферолов (витамин D) — костной ткани; недостаток филохинонов (витамины группы К), цианокобаламина приводит к патологии крови; при авитаминозах А и Е возникают мембранопатии.

Возможен генетически детерминированный дефицит транспортных белков (при дефиците трансферрина — переносчика железа — развивается железodefицитная анемия), а также молекул пептидных гормонов (например, гипотиреоз как результат недостаточного синтеза гормонов щитовидной железы).

Нарушения на клеточном уровне при наследственных болезнях проявляются изменением формы и функций клетки. Примером могут быть серпо-, сферо- и мишеневидные эритроциты, которые образуются при наследственной анемии. Тромбоцитопатия — это нарушение функции тромбоцитов без изменения их количества. Описаны наследственные дефекты различных частей клеток и органелл — мембран (дефицит спектрина в мембране эритроцитов вызывает нарушение ее эластичности и преобразование эритроцитов в микросфероциты при микросфероцитарной гемолитической анемии), специфических гранул (у нейтрофилов), внутриклеточных мессенджеров (при псевдогипопаратиреозе), рецепторов (рецепторные болезни, например, моногенная гиперхолестеринемия, возникающая вследствие патологии рецепторов эндотелия сосудов для липопротеидов низкой плотности, в результате чего нарушается клеточный эндоцитоз и не достигается нормальная скорость выведения холестерина из крови).

Нарушения на уровне всего организма (т. е. фенотипические проявления мутации) зависят от характера метаболических нарушений, а также типа клеток, струк-

тура и функция которых нарушены. Грубые генетические аномалии настолько сильно изменяют фенотип, что репродуктивная способность носителей генетической аномалии снижается или исчезает. Гибель носителя может произойти внутриутробно (что приведет к непроизвольному выкидышу), а гибель зигот до наступления их имплантации чаще всего происходит незаметно. Большинство эмбрионов с трисомиями по 13-й и 18-й парам хромосом гибнут на ранних стадиях развития. Если же мутация совместима с постнатальным существованием, развиваются болезни как у носителя генетической аномалии, так и у его потомства при сохранении репродуктивной функции.

На популяционном уровне мутантные гены накапливаются (генетический груз популяции), если больные с наследственными болезнями выживают и создают потомство. Это касается в основном молекулярно-генных скелетных и стоматологических аномалий, а также умственной отсталости. Считается, что почти каждый человек является гетерозиготным по нескольким генам, летальным в гомозиготном состоянии гена. В популяции возникают новые вредные мутации под влиянием ионизирующего излучения, других мутагенных факторов окружающей среды. Теоретически существует критический уровень генетического груза как механизм вырождения популяции. Большую роль в накоплении мутантных генов играет кровное родство родителей (у них повышена вероятность наличия одинаковых рецессивных патологических генов в гетерозиготном состоянии). Некоторые наследственные болезни описаны только в популяциях небольшого размера (изолятах).

Развитие наследственных болезней зависит от типа наследования, т. е. имеет значение, какой вид гена (доминантный или рецессивный) подвергся мутации, есть ли мутация 23-й пары (половых) хромосом, одним или группой генов детерминирована патология.

Болезни с доминантным типом наследования. Мутация доминантных генов проявляется как в гомо-, так и в гетерозиготном состоянии. Выживают и наследуют патологию носители тех доминантных мутантных генов, которые существенно не нарушают жизнеспособность, не препятствуют размножению, а следовательно, мало подпадают под естественный отбор. Доминантные генные мутации приводят к хорошо известным фенотипам. Это чаще всего скелетные аномалии: многопалость (рис. 4), короткопалость, сращение или искривление пальцев, аномалии зубов (например, отсутствие боковых резцов), а также дальнозоркость, близору-

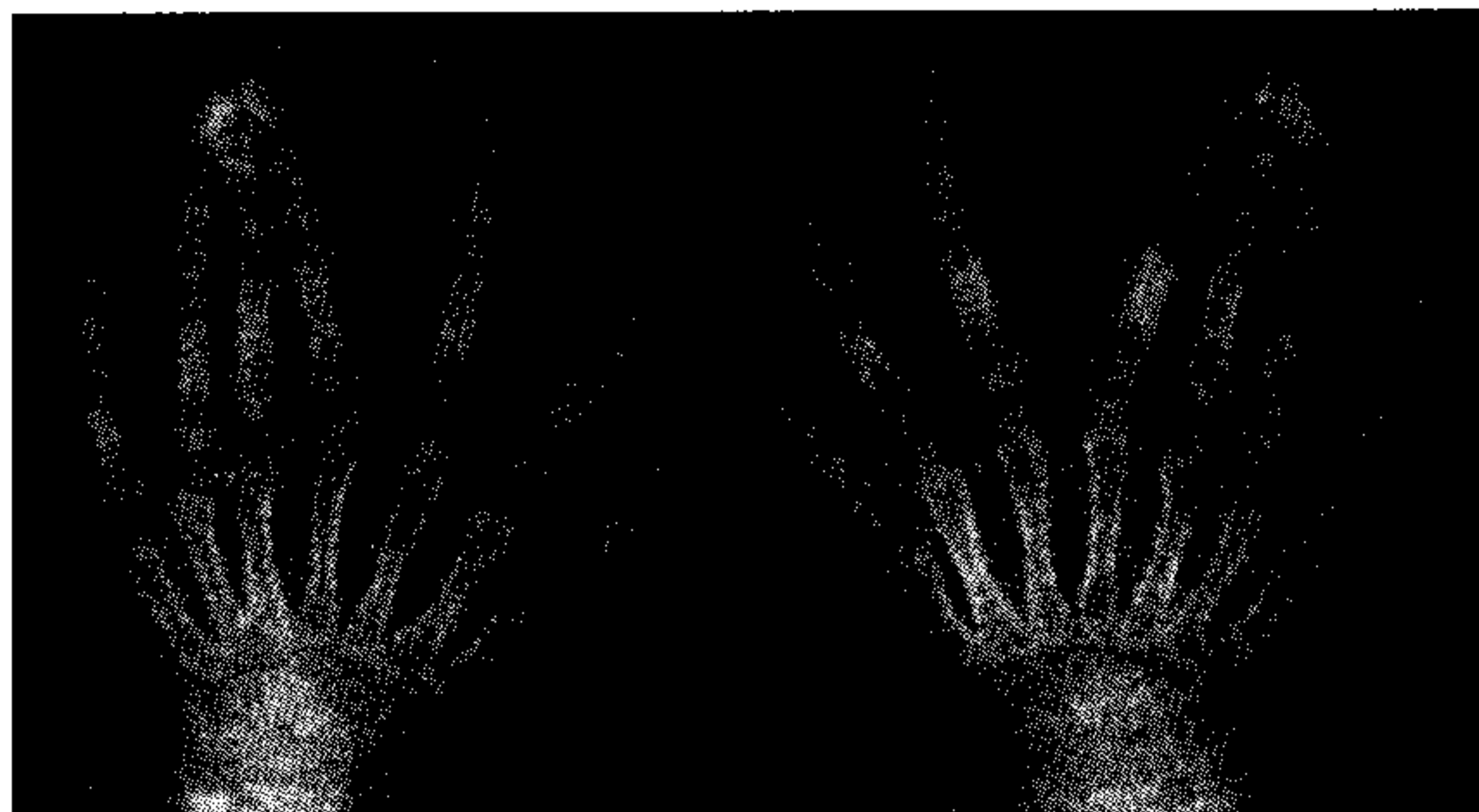


Рис. 4. Полидактилия

кость, астигматизм, отосклероз, ахондроплазия (карликовый рост и непропорциональное строение тела).

По *аутосомно-доминантному типу* наследуются врожденная катаракта, поликистоз почки, некоторые формы мышечной атрофии, прогрессирующая хорея Гентингтона (дегенеративные изменения нервных клеток в базальных ганглиях), множественный полипоз толстой кишки (имеет тенденцию к малигнизации), нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена). Большинство этих тяжелых болезней является результатом мутации *de novo* у родителей, у которых данная патология отсутствует. Моногенные болезни с *частичным (неполным) доминированием* определяются у гомо- и гетерозигот, но наиболее тяжело протекают у гомозигот.

Болезни с рецессивным типом наследования. Если мутантный ген является рецессивным, то болезнь развивается только в гомозиготном состоянии гена, т. е. в том случае, если ребенок получает патологический ген от обоих родителей, которые, будучи гетерозиготными носителями признака, остаются здоровыми. Так наследуются ферментопатии. К этой же группе болезней относятся врожденная глухонмота, пигментный ретинит, микроцефалия.

Болезни, сцепленные с половой хромосомой. Развитие заболевания у носителей мутантных генов в X- или Y-хромосоме зависит от пола пациента. Мутация в Y-хромосоме передается по мужской линии независимо от того, доминантный ген или рецессивный. Если мутация состоялась в гене, локализованном в X-хромосоме, то имеет значение, доминантный он или рецессивный. Если он доминантный (например, ген гипофосфатемического рахита, который не поддается лечению витамином D₂), то проявляется патологией как у мужчин, так и у женщин в гетерозиготном состоянии гена. Если он рецессивный (при гемофилии А, дальтонизме, юношеской глаукоме, гемералопии — отсутствии сумеречного зрения), то заболеть могут только мужчины, так как имеют одну X-хромосому. Поскольку женщины являются носителями двух X-хромосом, то при гетерозиготном состоянии мутантного гена они остаются здоровыми и вместе с тем передают этот ген детям мужского пола (женщины могут заболеть только в случае гомозиготного состояния мутантного гена, что бывает редко).

“*Митохондриальные*” болезни, связанные с мутацией митохондриальной ДНК, встречаются только у женщин, хотя данная патология не имеет отношения к ядерным X-хромосомам. Дело в том, что зигота получает митохондрии от яйцеклетки. Это и определяет материнский тип наследования.

Болезни с полигенным типом наследования. Поскольку большинство признаков в организме детерминированы не одним, а несколькими генами, среди которых могут быть доминантные и рецессивные, аутосомные и сцепленные с полом, то это обуславливает развитие болезней с полигенным типом наследования. Для некоторых болезней такие гены точно определены (так, развитие подагры детерминруется двумя генами, расположенными в X-хромосоме; склонность к алкоголизму детерминирована генами фермента алкогольдегидрогеназы и опиоидов).

Наследование наиболее распространенных неинфекционных болезней (артериальной гипертензии, бронхиальной астмы, пептической язвы желудка, ожирения, сахарного диабета, атеросклероза, аллергических и онкологических болезней), общемедицинское и социальное значение которых является очень важным, не может быть объяснено законами Менделя. С одной стороны, участие генетических факторов в патогенезе этих болезней определяется статистически (заболеваемость

в семье или у близнецов превышает таковую в популяции), с другой — нельзя установить ни классический тип наследования, ни хромосомную аномалию, хотя есть определенные достижения молекулярной генетики в расшифровке генетических механизмов многих из них. Для объяснения данной категории болезни предложена концепция *полигенно-аддитивного наследования с пороговым эффектом*. Патогенез этих болезней также объясняют с помощью феномена *аллельных полиморфизмов генов*. При таких болезнях показатели гомеостаза обусловлены не только генетическими факторами, но и факторами окружающей среды, причем существует порог, при котором гомеостаз легко нарушается. Пороговым является определенный лимитирующий фактор окружающей среды (солевая или сахарная нагрузка, гипоксия), адаптация к которому контролируется определенной группой генов. Эти болезни получили дополнительное название *многофакториальных (мультифакториальных)*. Для них характерны выраженный полиморфизм симптомов, большое разнообразие клинических форм и индивидуальных проявлений, значительная распространенность в популяции, независимо от географических, этнических и социальных факторов, разный возраст больных. Клиническое течение может быть явным или скрытым, уровень пенетрантности — относительно низким. Терапевтические успехи современной медицины способствуют выживанию таких больных.

Хромосомные болезни

Хромосомная мутация повреждает большую часть генетического аппарата и поэтому служит причиной более тяжелых нарушений, чем генная мутация. Тем не менее наличия такой мутации в половой клетке еще недостаточно для развития хромосомной болезни, требуется ряд условий. Для реализации данной мутации и развития хромосомной болезни имеют значение следующие обстоятельства:

- возникла хромосомная мутация *de novo* в половой клетке здорового человека или получена в наследство;
- жизнеспособна ли мутантная половая клетка (очень часто она гибнет; более жизнеспособна мутантная клетка с количественным, а не структурным изменением хромосом; причиной количественных нарушений является нерасхождение хромосом в мейозе);
- оплодотворена ли мутантная половая клетка. Если она по различным причинам не оплодотворена, то хромосомная мутация не имеет никаких результатов (часто такая половая клетка теряет способность к оплодотворению);
- сохранена ли жизнеспособность эмбриона и плода; в случае оплодотворения мутантной половой клетки плод может погибнуть на разных этапах своего развития; более 40 % произвольных выкидышей вызваны хромосомными аномалиями);
- сохранена ли постнатальная жизнеспособность ребенка (хромосомные аномалии обуславливают около 6 % мертворождаемости).

В случае совместимости хромосомного дисбаланса с постнатальным существованием у ребенка нарушено соматическое и психическое развитие. Если больной ребенок достигает взрослого возраста, то чаще всего является стерильным и поэтому не передает свою болезнь потомству (со смертью больного не остается и следа от этой мутации). Хромосомные аномалии не накапливаются в популяции. Следовательно, хромосомные болезни относятся к генетически детерминирован-

ным, но не наследственным. В тех исключительных случаях, когда репродуктивная функция все же сохраняется (3—5 %), потомство наследует одну и ту же хромосомную аномалию.

Хромосомная болезнь — это болезнь, обусловленная хромосомной мутацией в герминативной клетке одного из родителей, которая определяется у потомства при условии: а) сохранения жизнеспособности мутантной половой клетки; б) ее оплодотворения; в) сохранения жизнеспособности эмбриона и плода; г) возможности постнатального существования.

В литературе описаны около 300 хромосомных аномалий. Менее всего нарушается жизнеспособность носителей количественных мутаций 23-й пары хромосом (половых). Благодаря выживанию таких больных так называемые *хромосомные синдромы* хорошо изучены и описаны.

Трисомия по X-хромосоме (кариотип 47,XXX) у женщин иногда не имеет очевидных клинических последствий. Некоторые из них нормально развиты, имеют детей, но обычно этот синдром сопровождается гипогонадизмом, снижением фертильности (плодовитости), интеллекта.

Трисомия типа XXУ у больных мужского пола (*синдром Клайнфелтера*) проявляется первичным гипогонадизмом, евнухоидностью, как правило, бесплодием, снижением интеллекта; больные высокого роста, астенической конституции.

При **трисомии типа ХУУ** (возможны варианты ХХХУУ) мужчины очень высокого роста; у них могут быть нормальное половое развитие и даже повышенная плодовитость; уровень интеллекта нормальный или средний; наблюдается склонность к агрессивному поведению.

Синдром Тернера (Шерешевского—Тернера) характеризуется кариотипом 45,Х0 (отсутствие одной X-хромосомы у женщин). Часто наблюдается самопроизвольный аборт. Больные низкого роста и часто умственно отсталые, страдают бесплодием (вследствие первичной аменореи), предрасположены к лимфостазу и тиреоидиту Хашимото. У их родственников наблюдается высокая частота развития сахарного диабета.

Носительство кариотипа У0 несовместимо с жизнью. Такие эмбрионы гибнут в ранних стадиях внутриутробного развития.

Следует отметить, что мутация аутосом имеет более тяжелые последствия, чем мутация половых хромосом. В свою очередь, дефицит аутосом более опасен, чем их избыток (случаи моносомии клинически не описаны).

Трисомия аутосом по наибольшим аутосомам не описана. Если она совместима с жизнью, то приводит к развитию многочисленных физических пороков и сопровождается очень высокой летальностью в раннем детском возрасте.

Среди всех носителей аутосомных трисомий наиболее жизнеспособны носители трисомии 21-й пары хромосом — больные с *синдромом Дауна*. Мужчины бесплодны, женщины иногда имеют детей. Половина детей, рожденных такими женщинами, здоровы, а у других 50 % определяется такая же болезнь. Она проявляется умственной отсталостью, низким ростом, короткопалостью рук и ног, монголоидным разрезом глаз, задержкой физического развития, аномалией внутренних органов, преждевременным старением, неврологическими нарушениями, катарактой, повышенным синтезом пуринов, амилоидозом, большей частотой развития лейкозов, активацией свободнорадикального окисления. Антитиреоидные антитела повышают вероятность нерасхождения 21-й пары хромосом в гаме-

тогенезе, из-за чего гипофункция щитовидной железы у родителей является фактором риска. У женщин старше 35—39 лет и мужчин старше 55 лет повышаются частота нерасхождения хромосом и риск иметь детей с синдромом Дауна. Описана родственная склонность к нерасхождению хромосом.

Часть хромосомных болезней обусловлена структурными аномалиями хромосом. Их обнаруживают реже, но они приводят к более тяжелым последствиям по сравнению с количественными изменениями хромосом. Лишь немногие новорожденные выживают; у таких детей отмечаются тяжелые физические недостатки, они умственно отсталы и нуждаются в постоянном медицинском уходе, большинство из них вскоре умирает.

Наследственная предрасположенность к болезням

В одних случаях (острая лучевая болезнь) развитие болезни обусловлено факторами окружающей среды, в других — только генетическими факторами (болезнь Дауна). Тем не менее существуют болезни, развитие которых детерминировано как генетическими, так и экзогенными факторами. В таких случаях говорят о *наследственной предрасположенности*. Ее основой являются: а) гетерозиготное носительство рецессивного патологического гена; б) полигенный тип наследования; в) аллельный полиморфизм генов.

Один и тот же внешний фактор у разных людей в зависимости от наследственной предрасположенности может стать причиной различных болезней. Например, психическая перегрузка и отрицательные эмоции у одних пациентов обуславливают развитие артериальной гипертензии, у других — возникновение пептической язвы, нервных и психических заболеваний, у некоторых — сахарный диабет или тиреотоксикоз.

Для клинической практики важны знания *факторов риска*, о которых нужно проинформировать больного с целью их избежания. Так, нагрузка на определенную цепь обмена веществ у гетерозиготного носителя ферментопатии может выявить функциональную недостаточность и привести к развитию болезни. Преобладание в рационе углеводов служит фактором риска для пациентов, предрасположенных к сахарному диабету и атеросклерозу, злоупотребление поваренной солью — для лиц, предрасположенных к артериальной гипертензии. Фактором риска развития иммунодефицита является инфекция. Влияние ионизирующего излучения, онкогенных вирусов и химических мутагенов служит фактором риска при предрасположенности к онкологическим заболеваниям (в их основе лежит или генетически детерминированная недостаточность иммунного надзора над мутациями, или отсутствие ферментов репарации ДНК). Учитывая факторы риска и изменяя условия жизни, можно изменить течение большинства многофакторальных болезней.

Генетическое обследование больного

Значение. Для выбора метода лечения любого больного важно знать причину и определить влияние факторов окружающей среды и генетических факторов.

Некоторые болезни клинически сходны с наследственными, но их развитие обусловлено факторами окружающей среды (*фенокопии*). Например, среди гормо-

нальных нарушений у человека частой фенокопией является гипотиреоз, возникший вследствие дефицита йода в объектах окружающей среды. Хотя этот случай клинически подобен генетически детерминированному нарушению синтеза тиреоидных гормонов, лечение и прогнозы отличаются, поскольку фенокопии не наследуются.

Врачам общей практики важно понимать, что если оба родителя страдают одной и той же болезнью (например, артериальной гипертензией или сахарным диабетом, что бывает очень часто), то у их детей повышена вероятность заболеть этой же болезнью. С феноменом наследственной предрасположенности сталкиваются врачи любой специализации, но иногда необходимо обратиться к специалисту-генетику за генетической консультацией.

Гетерозиготные носители патологического гена, как правило, клинически здоровы, но для прогноза здоровья потомства у таких больных нужно провести генетический анализ. Например, у женщины — носителя гена гемофилии А в браке со здоровым мужчиной половина сыновей будут болеть гемофилией, а все дочери будут здоровыми (50 % из них станут носителями патологического гена). Поэтому такой женщине можно посоветовать сохранять ту беременность, при которой установлен (методом амниоцентеза) женский пол плода. У детей человека с аутосомно-доминантной скелетной аномалией (брахидактилией) достоверность развития данного порока составляет 50 %, а у гомозиготного носителя этого гена все дети будут рождаться с такой же аномалией.

Если поводом обращения за генетической консультацией стало рождение больного ребенка и кроме этого родителей интересует прогноз для дальнейшего потомства, то роль генетических факторов еще нужно доказать. Так, повторение при следующей беременности мутации, возникшей у эмбриона или плода в период гестации, маловероятно. Если установлено, что причина рождения больного ребенка заключается в акушерской патологии, то ее можно предотвратить во время следующей беременности. Выявление у новорожденного, мать которого больна сифилисом, признаков данного заболевания (врожденный сифилис), не свидетельствует о наследственной болезни, поскольку она вызвана инфицированием во время родов.

Методы исследования. Для решения всех этих вопросов существуют несколько методов, которые постоянно совершенствуются.

Генетический метод помогает выявить мутационную перестройку или вариации генов на уровне ДНК при моногенных наследственных болезнях. Открытие роли полиморфизма генов на современном уровне позволяет оценить их клиническое значение, используя генетические маркеры. Существует две возможности. *Прямая ДНК-диагностика* состоит в определении генной мутации на уровне нуклеотидной последовательности измененного гена с помощью ПЦР, специфических зондов. Измененные ДНК называются ДНК-маркерами, и большинство из них уже определено. Если нуклеотидные последовательности измененного гена устанавливаются с помощью биохимических тестов (наличие биохимических продуктов этого гена) и по клиническим проявлениям, то это *косвенная ДНК-диагностика*.

Биохимический метод. Ферментопатия диагностируется по степени активности фермента или наличию продуктов реакции, катализирующейся этим ферментом. Чтобы дефект фермента можно было обнаружить, он должен обуславливать

четкие изменения лабораторных показателей. Если же нарушение не сопровождается биохимическими отклонениями, то достоверно диагностировать ферментопатию невозможно.

По мере изучения наследственных болезней появляются новые методы биохимической идентификации. Разработано немало экспресс-методов диагностики наследственных нарушений обмена веществ путем исследования мочи или капель крови новорожденного. С помощью биохимического метода можно исследовать факторы свертывания крови, БАВ, биохимическое действие гормонов и т. п.

Цитологический метод. Исследование кариотипа. Во время деления клетки в стадии профазы хромосомы можно увидеть под микроскопом, а в стадии метафазы четко определяют их количество и морфологические особенности. Кариотип можно исследовать в клетках костного мозга, но более удобны для этого культуры лейкоцитов. На рис. 5 приведены количественные патологические кариотипы и структурные изменения генетического аппарата, которые обусловлены хромосомной мутацией и проявляются разрывами, дицентрическими и кольцевидными хромосомами, их фрагментами, хромосомными ассоциатами. Они возникли в исследуемых лимфоцитах уже в культуре и свидетельствуют о хромосомной нестабильности генетического аппарата пациента.

Исследование полового хроматина. Половой хроматин выявляется в интерфазных ядрах (тельца Барра) и представляет собой спирализованные X-хромосомы в том случае, если в хромосомном наборе их две и больше. Естественно, в норме половой хроматин можно обнаружить лишь у лиц женского пола. При наличии в клетке нескольких X-хромосом количество полового хроматина равно их количеству минус 1. Не каждая соматическая клетка женщины содержит половой хроматин.

Примером использования **иммунологического метода** может быть выявление гетерозиготности при гемофилии А по определению антител к антигемофильному глобулину.

Популяционно-статистический метод применяют для установления наследственной этиологии заболевания в конкретной семье. Он заключается в сравнении частоты возникновения болезни в семье больного с частотой этого заболевания в популяции (по данным медицинской статистики). Расхождение показателей должно быть статистически достоверным. В случае малого количества членов семьи использование этого метода затруднено. Однако при подсчетах условно можно считать больными тех членов семьи, которые клинически здоровы, но результаты лабораторных исследований или функциональных проб у них неблагоприятные.

Генеалогический метод, т. е. составление родословной, дает возможность определить тип наследования и степень риска повторения наследственного заболевания в семье больного.

С помощью **близнецового метода** можно различить роль наследственных факторов и факторов окружающей среды. Однояйцевые близнецы генетически абсолютно одинаковы, и отличие между ними определяется только факторами окружающей среды. Двухяйцевые близнецы генетически похожи не более чем в целом братья и сестры, поэтому их заболеваемость отображает влияние схожих условий на разные генотипы. Например, в развитии слабоумия и некоторых психических заболеваний генетические факторы играют более важную роль, чем при таких болезнях, как эндемический зоб или туберкулез.

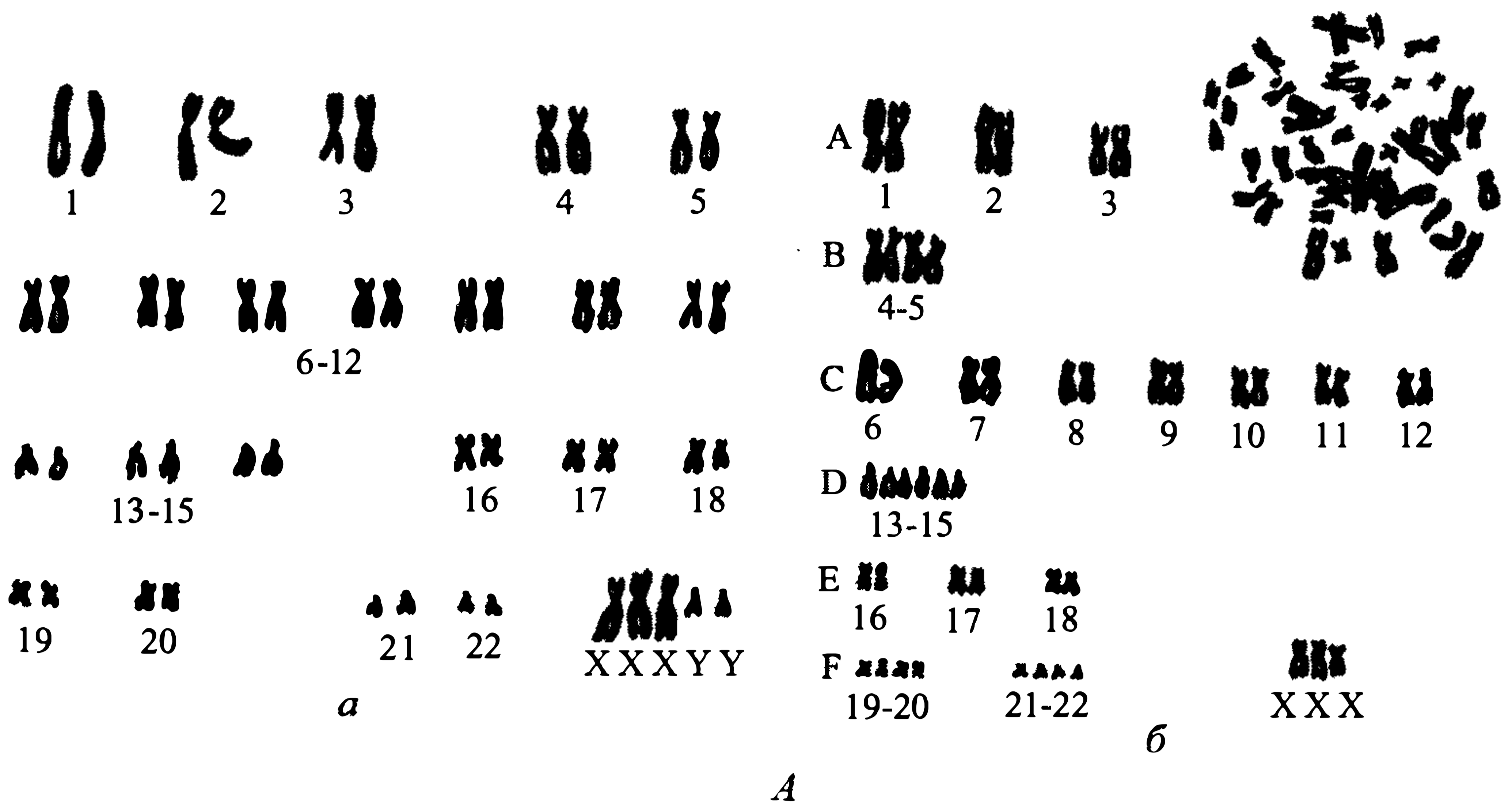


Рис. 5. Хромосомные мутации:
 А — количественные: а — кариотип (XXXY) больного мужчины (синдром Клайнфелтера); б — кариотип (XXX) больной женщины (трисомия по X-хромосоме); Б — структурные: 1 — делеция; 2 — хромосомный ассоциат; 3 — кольцевидная хромосома



Поскольку клиницистов не удовлетворяет диагностика наследственной патологии после рождения, разрабатываются *методы дородовой (пренатальной) диагностики*. Для этого с помощью микрохирургической техники берут пробы тканей плода. Образцы ДНК плода выделяют из биоптатов плаценты, клеток амниотической жидкости или из лимфоцитов пуповинной крови. В околоплодной жидкости можно определить активность ферментов, содержание продуктов метаболизма, а также получить (а затем культивировать) клетки плода, цитологическое исследование которых состоит в определении полового хроматина (пола плода) и кариотипа. Можно провести биопсию печени или мышцы (например, для диагностики миопатии). С помощью *ультразвуковой эхографии* обнаруживают дефекты скелета (дисплазию костей, дефекты туловища или конечностей), нервной трубки, микроцефалию, гидроцефалию. В случае выявления неблагоприятной наследственности беременность можно прервать.

Достоверные данные о роли генетических факторов в развитии наследственных болезней человека можно получить с помощью *экспериментального моделирования* этих болезней у животных. Посредством имбридинга или обработки животных сильными мутагенами создают линии мутантных животных. Так были

выведены высоко- и низкораковые линии животных с высокой частотой развития артериальной гипертензии и атеросклероза, линии собак с гемофилией, мышей — со спонтанным расщеплением неба, хомяков и кур — с мышечной дистрофией. На мышах также смоделированы α -талассемия, полицитемия, почечный ацидоз. Современными являются модели наследственных болезней человека на трансгенных животных, полученных в результате направленного переноса инородного генетического материала, фрагмента гена или другой последовательности ДНК в оплодотворенную яйцеклетку или зародыш на ранних этапах развития.

Принципы лечения и профилактики

Лечение. Этиологическая терапия и профилактика генетически детерминированных болезней состоят в предотвращении поступления в организм или обезвреживании мутагенных факторов.

Патогенетическая терапия предусматривает исправление гена, поврежденного мутацией, или замену дефектного гена нормальным, т. е. генетическая терапия — это направленная манипуляция генетическим материалом (*генная инженерия*). Биотехнология генетического принципа лечения постоянно совершенствуется. Любой ген может быть выделен из организма и клонирован. Новый генетический материал можно внести в геном в составе вирусных частичек (предварительно лишенных способности к репликации) или в комплексе с липосомами. Возможно выделение и культивирование клеток пациента, введение в них инородных генов и реинфузия этих клеток тому же пациенту.

Заместительная терапия. Введение антигемофильного глобулина (фактора VIII) больным гемофилией А увеличивает продолжительность жизни, дает возможность некоторым из них вести обычный образ жизни, иметь детей. Такое же применение получили гаммаглобулин, гормоны (инсулин, тироксин), ферменты, метаболиты и т. п. С помощью метода генной инженерии создают химерные формы микроорганизмов, способных синтезировать полезные для человека белки (интерферон, гормоны, ферменты и др.). Однако экзогенное введение белка может сопровождаться иммунной реакцией отторжения (разрабатывается метод липосомной защиты экзогенного продукта в составе полупроницаемых капсул).

Биохимическая коррекция, или снижение выраженности нарушений обмена веществ, имеет немало возможностей. Диетические рекомендации состоят в исключении из рациона веществ, обмен которых нарушен. Так, при фенилкетонурии перевод ребенка на диету, почти лишенную фенилаланина, предотвращает развитие слабоумия. Кроме того, возможна инаktivация токсических продуктов, образующихся в процессе нарушения обмена веществ. Введение фермента или нормального метаболита уже было названо в качестве метода заместительной терапии.

Симптоматическая терапия. При наличии психических расстройств в случае наследственной болезни рекомендовано применение психотропных средств. Так, седативная терапия улучшает качество жизни больных с эмоциональными нарушениями, симптомами возбуждения и агрессии. Назначение половых гормонов у девочек с синдромом Тернера и мальчиков с синдромом Клайнфелтера способствует развитию вторичных половых признаков, появлению менструаций у дево-

чек, в некоторых случаях повышает потенцию у юношей и положительно влияет на психику. Для стимуляции механизмов антимутационного иммунитета используют иммуномодуляторы и антиоксиданты. Хирургическое лечение по поводу аномалий развития (заячья губа, волчья пасть) очень эффективно.

Удалению подлежит ободочная кишка с наследственным полипозом вследствие риска малигнизации.

Профилактике следует отдавать предпочтение, поскольку лечение наследственных болезней имеет некоторые ограничения.

Важную роль играет экология. Ионизирующее излучение наносит особый ущерб. Любые новые вещества (лекарственные и косметические средства, пестициды, консерванты), используемые людьми, необходимо проверять на мутагенность.

В случае мультифакториальных полигенных заболеваний профилактика заключается в исключении влияния факторов риска.

Предупреждение лиц с отягощенной наследственностью о возможности рождения у них больных детей и определение степени этого риска является основанием для рационального решения вопроса о деторождаемости. В развитии некоторых наследственных болезней есть критические возрастные периоды, когда их вероятность наиболее высока. Поэтому вопрос о степени риска деторождаемости следует рассматривать после того, как человек достиг этого возраста.

В профилактике наследственных болезней важное значение имеют некоторые социальные факторы (ограничение браков между близкими родственниками, борьба с предрассудками, приводящими к изоляции по расовым и религиозным признакам). Не лишен смысла совет врача-генетика рожать детей в молодом возрасте.

РОЛЬ КОНСТИТУЦИИ В ПАТОЛОГИИ

Конституция — это комплекс морфологических, функциональных и психических, достаточно устойчивых особенностей организма, которые определяют его реактивность и сформировались (возникли) на генетической основе под влиянием факторов окружающей среды.

Под генетической основой конституции следует подразумевать прежде всего полиморфизм генов, обуславливающих вариабельность морфологических структур, рецепторов, ферментов и т. п. Это, в свою очередь, предопределяет вариативность видовых и индивидуальных особенностей организма, типы конституции, патологические склонности.

В толковании конституции неправильными являются преувеличение роли генетических факторов и вывод о неизбежности возникновения болезни в случае наличия генетической предрасположенности (*конституционализм*). Тем не менее не следует переоценивать и роль внешних факторов и считать, что конституцию организма можно произвольно изменять. Окружающая среда является условием реализации наследственных признаков и вместе с тем может способствовать изменению реактивности и резистентности и даже внешнего вида, формированию новых признаков, имеющих конституциональное значение. Для человека также безусловно важны социально-гигиенические факторы — условия быта, труда, питание и т. п.

Каждая болезнь имеет свою причину (этиологию). Конституция не принадлежит к этиологическим факторам. Она определяет индивидуальную реактивность организма, его адаптационные возможности, своеобразность течения физиологических и патологических процессов, патологическую предрасположенность.

Значение конституции понимали еще древние врачи и указывали на связь между строением тела и склонностью к определенным болезням. О таких связях написано немало. Задача научных работников состоит в изучении природы установленных связей, метаболических и функциональных особенностей разных типов конституции.

Классификация конституциональных типов. При большом разнообразии индивидуальных особенностей организма практическая медицина стремится классифицировать их, принимая за основу различные признаки — морфологические, биохимические, серологические, темперамент, типы психической (высшей нервной) деятельности и др. Согласно им выделяют несколько конституциональных типов.

Первую классификацию предложил выдающийся врач античности **Гиппократ**. Он обратил внимание на отличия между людьми, заключающиеся в особенностях темперамента и поведения в обществе. Именно эти наблюдения Гиппократ положил в основу своей классификации. Холерик, сангвиник, флегматик и меланхолик — это терминология Гиппократа, которая существует и поныне.

Холерик — порывистый, зажигательный, иногда безудержный, раздражающийся, с высокой, но непостоянной трудоспособностью. *Флегматик* — спокойный и медлительный, но стойкий. *Меланхолик* — замкнутый, иногда угнетенный, нерешительный. *Сангвиник* — бодрый, подвижный, эмоциональный, склонный к полнокровию, апоплексии, сахарному диабету (таким людям чаще, чем другим, назначали очень популярный в древности метод лечения — кровопускание). Гиппократ еще выделял *фтизический тип* людей (удлиненный тип, склонный к туберкулезу) и *апоплексический* — склонный к нарушению мозгового кровообращения.

Объяснение конституциональных отличий Гиппократ усматривал в разной пропорции смешивания основных “соков” организма (крови, слизи, желтой и так называемой черной желчи). Правильное смешивание этих “соков” (кразис) с преобладанием одного из них формирует тот или иной конституциональный тип. Неправильное их смешивание (дискразия), по его мнению, служит главной причиной болезненных состояний. Наивность этих суждений является мнимой. Гуморальная патология (от лат. *humor* — жидкость) Гиппократа созвучна с современным биохимическим представлением о роли гормонов и БАВ в различных физиологических и патологических процессах.

В основу классификации более позднего периода был положен морфологический принцип. Отличительными признаками служили пропорции скелета, соотношение вертикальных и горизонтальных размеров тела, преобладающее развитие той или иной физиологической системы. Так, **Сиго** на основании последнего признака различал четыре конституциональных типа: *дыхательный, пищеварительный, мышечный, мозговой* (рис. 6). Сиго принадлежал к тем исследователям, которые считали, что конституция человека формируется на протяжении жизни, преимущественно в детстве, под влиянием окружающей среды и тренировок.

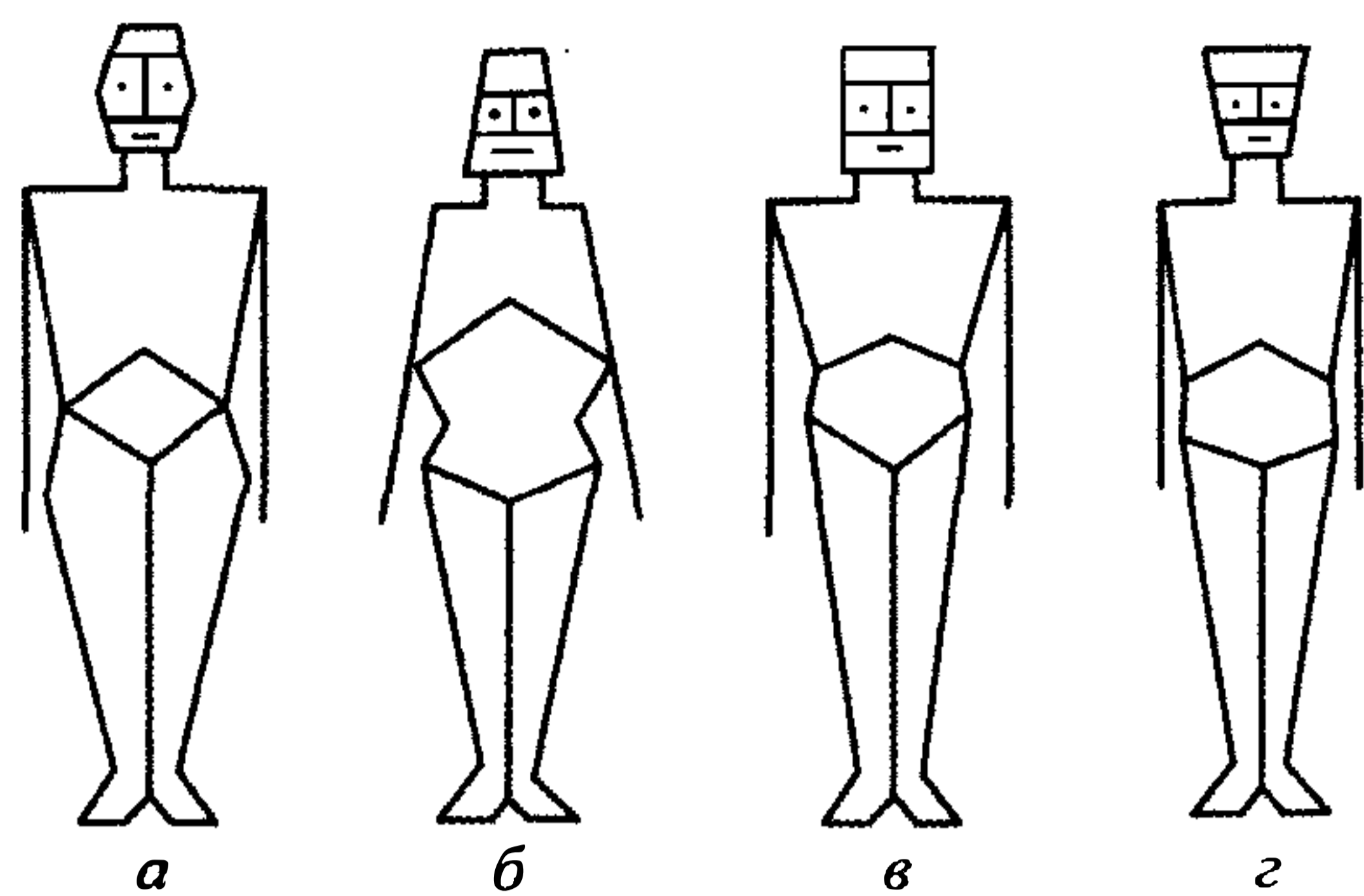


Рис. 6. Классификация конституциональных типов по Сиго:

а — дыхательный; б — пищеварительный; в — мышечный; г — мозговой

Ценность любой морфологической классификации определяется степенью коррелятивных связей между морфологическими и функциональными признаками. Форма — это пластическое выражение функции. По словам Э. Кречмера, лицо — визитка общей конституции человека. Учение о конституции позволяет практическому врачу с первого взгляда на больного сделать предположение о его функциональных особенностях и патологических склонностях.

Э. Кречмер по морфологическим особенностям различал три конституциональных типа: *астенический*, *атлетический*, *пикнический* (рис. 7). Психиатр по специальности, он старался связать морфологические особенности человека не только с особенностями характера, психики и темперамента, но и со склонностью к определенным психическим болезням. Среди больных шизофренией лица астенического типа встречаются чаще, чем другие конституциональные типы, эпилептики — преимущественно атлетического типа, больные маниакально-депрессивным психозом — пикнического типа. Характер симптомов при неврозах также связан со строением тела. Так, истерия и депрессия более присущи лицам атлетического и пикнического типов, страх — лицам астенического типа.

В клинической практике распространена классификация М.В. Черноруцкого. Каждому из конституциональных типов — *гипостеническому*, *гиперстеническому*, *нормостеническому* — он дал характеристику с учетом основных функций и обмена веществ. Так, у лиц гипостенического типа снижены артериальное давление и всасывательная способность кишечника, повышен обмен веществ. Для гиперстенического типа характерны высокое артериальное давление, замедленные обменные процессы, снижение толерантности к углеводам, склонность к ожирению, сахарному диабету 2-го типа, ишемической болезни сердца, инфаркту миокарда, а также гипертрофическому риниту и синуситу, кариесу.

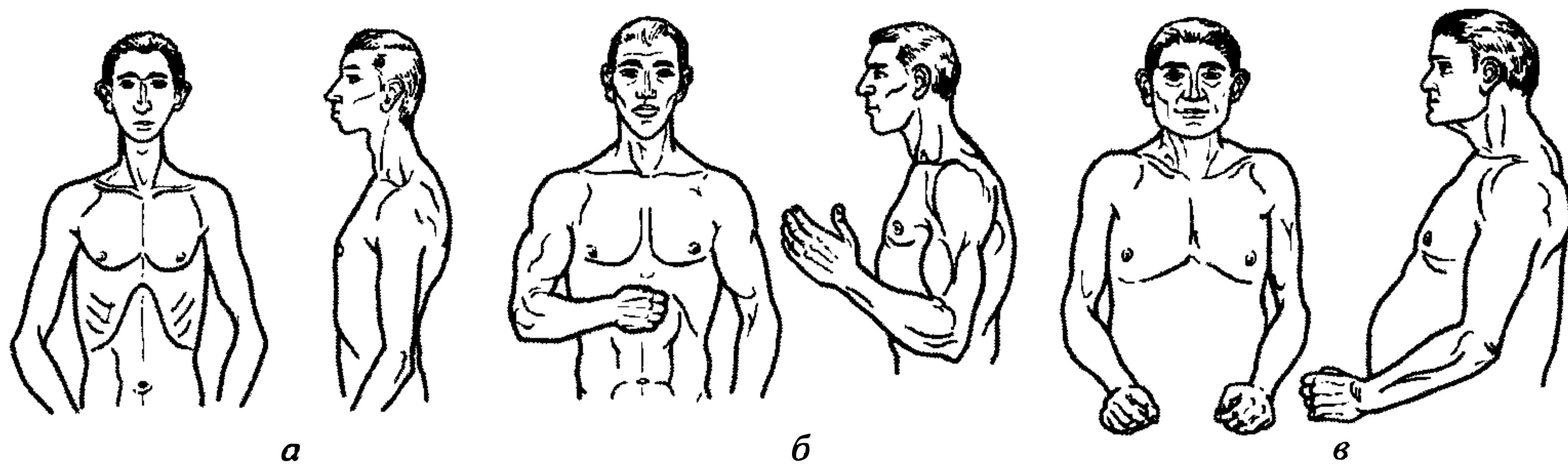


Рис. 7. Классификация конституциональных типов по Кречмеру:

а — астенический; б — атлетический; в — пикнический

У. Шелдон в основу своей классификации положил преимущественное развитие производных определенного зародышевого листка: эктодермы (*долихоморфный* и *гипотрофический*), энтодермы (*брахиморфный* и *гипертрофический*), мезодермы (*нормотрофический*). Его классификация, основанная на антропометрических индексах и оценке габитуса (внешнего вида) индивида в баллах, имеет большое практическое значение на Западе.

И.П. Павлов руководствовался тем, что внутреннее единство всех частей организма, его реактивность и уравновешенность с окружающей средой обеспечиваются ЦНС. Опираясь на то, что психическая (высшая нервная) деятельность характеризуется такими свойствами, как сила процессов возбуждения и торможения, их подвижность и уравновешенность, он выделил четыре конституциональных типа, совпадающих с типами Гиппократов: *сильный подвижный неуравновешенный* (с выраженными процессами возбуждения и торможения, но с некоторым преобладанием первого, — холерик); *сильный подвижный уравновешенный* (сангвиник); *сильный уравновешенный медленный* (инертность основных нервных процессов — флегматик); *слабый* (слабость обоих процессов с некоторым преобладанием торможения — меланхолик). Для человека И.П. Павлов предложил еще одну классификацию, основанную на преобладании первой или второй сигнальной системы. В зависимости от этого он различал *умственный* и *художественный* типы.

А.А. Богомолец считал конституцию свойством динамическим, а не морфологическим, которое проявляется в реакции, а не в индексах. Он, как и И.П. Павлов, в основу своей классификации положил характеристику системы, объединяющей совокупность органов в единый физиологический тип. По мнению А.А. Богомольца, это физиологическая система соединительной ткани, и поэтому он поделил людей в зависимости от особенностей активной мезенхимы. Соединительная ткань у *астенического* типа тонкая и нежная, у *фиброзного* — плотная и волокнистая, у *липоматозного* — склонная к жировой инфильтрации и декомпозиции липоидного характера, у *пастозного* — отечная и рыхлая.

Выделение четырех конституциональных типов в зависимости от *группы крови* тоже основывается на отличиях реактивности организма, корреляционной связи между развитием определенных болезней и видом эритроцитарных агглютиногенов, определяющих не только группу крови, но и особенности иммунного ответа. Так, носители I(0) группы крови, у которых отсутствуют эритроцитарные агглютиногены, характеризуются более активным противоинфекционным и противоопухолевым иммунитетом. У них выявлена тенденция к более низкому уровню холестерина в плазме крови и меньшей склонности к атеросклерозу; среди лиц с I(0) группой крови больше долгожителей. Им свойственны более низкая активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (сниженная продукция стероидных гормонов) и ослабленная стрессорезистентность (чаще развивается пептическая язва двенадцатиперстной кишки). Носители II(A) группы крови склонны к гиперхолестеринемии и атеросклерозу, артериальной гипертензии, инфаркту миокарда, раку желудка. Лица с III(B) группой болеют мало, имеют резистентную систему пищеварения и стойкую иммунную систему. У носителей IV(AB) группы отмечаются низкая кислотность желудочного сока и заторможенная реакция инсулярного аппарата.

При изучении конституциональных типов становится очевидным, что к чистым типам относится меньшая часть людей, тогда как к *промежуточным типам* —

большинство населения Земли. И хотя рациональная классификация промежуточных типов конституции до сих пор еще не создана, их постоянно стараются охарактеризовать. Так, благодаря успехам в молекулярной генетике и иммунологии выявлено многообразие генов главного комплекса гистосовместимости (ГКГС), которые обуславливают антигенную индивидуальность и иммунологическую реактивность, принимают участие в маркировке собственных клеток и распознавании “своего” в процессе иммунологического межклеточного взаимодействия.

Полезным для практики оказалось деление людей на конституциональные типы в зависимости от различной чувствительности к лекарственным средствам, предложенное немецким гомеопатом **Ганеманом**. Это стало основой для применения лекарственных средств в низких дозах.

Считается, что *биологические ритмы*, связанные с планетарными и так называемыми зодиакальными ритмами, также определяют реактивность организма и должны быть учтены при изучении болезней.

Изучение слабых, наиболее уязвимых сторон конституции позволяет своевременно обнаружить склонность к болезни, предположить ее течение, индивидуализировать лечение. Профилактическая медицина на основании этих данных может рекомендовать наиболее благоприятные условия жизни и деятельности людям любого типа конституции. Анализ преимуществ каждого физиологического типа должен способствовать более полному раскрытию возможностей индивида, правильной профессиональной ориентации и более полной реализации способностей всего общества.

Для практических целей медицины важно установить тип конституции в раннем детском возрасте. И это несложно, поскольку именно в данный период развития механизмы гомеостаза еще несовершенны.

Диатез

С учением о наследственности и конституции тесно связано представление о диатезе, который проявляется в детском возрасте. Диатез — не болезнь, а врожденное состояние, обусловленное наследственностью (большой частью полиморфизмом определенных генов). Это аномалия конституции, при которой ребенок более склонен к развитию определенных заболеваний. В основе диатеза лежат индивидуальные особенности организма, проявляющиеся неадекватностью реакций на обычные внешние и внутренние раздражители. Именно это обуславливает более легкое возникновение и более тяжелое течение заболеваний. Диатез может трансформироваться в болезнь лишь при неблагоприятном стечении обстоятельств.

Диатез — это своеобразная аномалия конституции, характеризующаяся неадекватной реакцией организма на физиологические и патологические раздражители.

Понятие “диатез” включает типы реактивности организма на грани с патологией, которые лежат в основе деления диатеза на виды.

Экссудативно-катаральный диатез. Кожные покровы ребенка нормальные или пастозные; отмечается высокая склонность к воспалительным процессам с образованием экссудата, затяжным течением и возникновением аллергических реакций. Наблюдаются экзематозные проявления на коже. Характерны атопичес-

кие особенности иммунного ответа, тенденция к избыточной продукции Ig E и Ig G, повышенной активности Т-хелперов и кининовой системы. Легко возникают аллергические реакции анафилактического типа с высвобождением избытка БАВ (серотонина, гистамина), чувствительность к которым повышена (в клетках преобладают H_1 -рецепторы гистамина при относительном дефиците H_2 -рецепторов). Совокупность этих факторов обуславливает повышенный риск гиперергического течения воспаления. Клинические проявления — бронхиальная астма, крапивница, круп, анафилактический шок. В крови определяется эозинофилия (в то же время такие дети больше защищены от гельминтозов).

Лимфатико-гипопластический диатез. Второе название этого состояния — status thymicolymphaticus. В его основе лежат задержка инволюции вилочковой железы и нарушение регуляторных влияний гормонов коркового вещества надпочечников. Клиническая симптоматика разнообразна. С одной стороны — это симптомы гиперплазии (и вместе с тем недостаточности) вилочково-лимфатического комплекса, увеличение вилочковой железы, миндалин, лимфатических узлов, селезенки; в крови определяется лимфоцитоз. С другой — признаки гипопластического характера: гипоплазия надпочечников, хромафинной ткани, щитовидной железы, половых органов, раннее истощение репаративных свойств мезенхимы. Таким больным свойственны соматический и психический инфантилизм, пастозность и бледность, слабое развитие мышечной ткани, ранняя гипоплазия органов, преждевременное старение. Часто развиваются ангина и фарингит, наблюдается склонность к аутоаллергическим болезням, раннему атеросклерозу. Характерны сниженная функция коркового вещества надпочечников и ограничение адаптационных возможностей, низкая стрессорезистентность, легкое развитие фазы истощения в случае стресса. Организм очень ранимый, возможна внезапная смерть по незначительным причинам. Например, такими причинами могут быть стремительное развитие цитотоксических и аутоиммунных реакций, токсико-аллергическое поражение ЦНС и миокарда.

Нервно-артритический диатез характеризуется интенсивным пуриновым обменом, повышенным образованием эндогенных уратов из нуклеиновых кислот. Кофеиноподобное действие уратов как эндогенный допинг формирует сильный неуравновешенный тип психической нервной деятельности, повышает нервную возбудимость, нейровегетативную и эмоциональную лабильность. Существует склонность к нарушению психики, невралгии, мигрени, деформирующим болезням суставов неинфекционной этиологии, мочекаменной или желчнокаменной болезни, подагре, сахарному диабету, ревматизму, а также к периодическому повышению в крови уровня кетоновых тел с развитием метаболического ацидоза, сопровождающегося рвотой.

Для **астенического диатеза** характерны адинамия, лабильность сосудистых реакций, склонность к пептической язве желудка и двенадцатиперстной кишки, гастриту, артериальной гипотензии, хронической недостаточности надпочечников, хроническим бронхолегочным заболеваниям. Так, при туберкулезе первичное инфицирование не зависит от строения тела, но течение болезни более тяжелое у лиц астенического типа.

Ранее различали спазмофильный, геморрагический и другие виды диатеза, но постепенно из них начали выделять определенные болезни и синдромы.

Возможны смешанные проявления разных видов диатеза.

Таким образом, при диатезе дети не больны, но находятся в состоянии минимальной резистентности и максимального риска развития тех или иных болезней. Условия окружающей среды могут способствовать или предотвращать их возникновение. К сожалению, на практике диатез часто считают болезнью.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

Внутриутробный период жизни — это прежде всего период реализации генетической программы развития. Он протекает в условиях особой защищенности, однако и в этот период возможно влияние патогенных факторов на развивающийся организм. Их повреждающее действие может проявиться на любом этапе раннего онтогенеза, а особенно в так называемые критические периоды.

Критический период — это такой промежуток времени в развитии организма, когда после очередной стадии определяются дальнейшие пути формирования всего эмбриона или отдельных его зачатков, переход их к новому этапу морфогенеза. Для данного периода характерны высокая метаболическая активность в определенных зачатках, повышенная чувствительность их к действию повреждающих факторов.

Различают два основных критических периода: первый — период перехода зародыша от стадии дробления к дифференцировке на три зародышевых листка, который завершается имплантацией (1-я неделя); второй — период закладки органов, в частности и плаценты, — период плацентации и большого органогенеза (3—8-я неделя).

Классификация. Все нарушения внутриутробного развития классифицируются по временным признакам, т. е. в зависимости от того, в какой период развития они произошли. До оплодотворения, во время гаметогенеза, могут возникать *гамеопатии*, которые затем влияют на формирование эмбриона.

Среди нарушений дальнейшего внутриутробного развития основными являются бластопатия, эмбриопатия и фетопатия.

Бластопатия формируется в первые 15 сут. развития зародыша (бластоцисты), когда после оплодотворения он через маточную трубу проникает в матку, находится в ней около 3 сут. и в начале 2-й недели имплантируется. В этот период происходит дробление зародыша, т. е. образование эмбриобласта, трофобласта и дифференцировка на три зародышевых листка.

Эмбриопатия объединяет нарушения, возникающие после дифференцировки эмбриобласта до завершения закладки органов (с 16-х суток до 12-й недели).

Фетопатия — нарушение развития плода; охватывает патологию раннего фетогенеза, на протяжении которого образуются тонкие структуры и достигается жизнеспособность плода (с 12-й недели до 7-го месяца), и нарушения позднего фетогенеза, когда происходит становление функций плода и одновременное старение плаценты (с 7-го месяца до родов).

Этиология. Причины нарушения внутриутробного развития можно объединить в три основные группы.

1. *Неполноценность половых клеток* (гамеопатия) в результате наследственных дефектов, влияния патогенных факторов окружающей среды и нарушений в

организме матери. При участии в оплодотворении неполноценных половых клеток образуется зигота, которая обычно гибнет или дает аномальный плод.

2. *Патогенные факторы окружающей среды*, обуславливающие развитие blasto-, эмбрио- и фетопатий: дефицит кислорода, ионизирующее излучение, нерациональное питание беременной, химические, термические, биологические факторы, а также психоэмоциональное воздействие, нарушение адаптации женщины к беременности. К химическим факторам относятся: 1) никотин, который вызывает спазм сосудов матки и плода, обуславливая гипоксию и гипотрофию плода, угнетение иммуногенеза; 2) алкоголь, являющийся причиной интоксикации вплоть до алкогольного синдрома плода (задержка роста и развития, энцефалопатия, множественный дисморфоз и т. п.); 3) пестициды и некоторые лекарственные средства.

Среди биологических факторов наиболее опасны вирусы (особенно вирусы краснухи, кори, гриппа), которые проникают в плод через неповрежденную плаценту и обуславливают тератогенные и мутагенные эффекты. Среди болезней плода, вызванных простейшими, самой известной является токсоплазмоз.

3. *Болезни беременной*. На первых этапах внутриутробного развития решающим фактором может быть патология внутренних половых органов женщины, а именно: недостаточность яичников, повреждение эндометрия. В последнем случае особо опасно травмирование чувствительных нервных окончаний матки, что приводит к развитию рефлекторных связей между маткой и яичниками и к вторичному снижению синтеза эстрогенов. В результате ослабления влияния гормонов яичников на матку нарушаются подготовка трофической среды для эмбриона, сам процесс имплантации, а позднее — плацентация (Л.А. Попова). Это обуславливает формирование первичной недостаточности плаценты.

В фетальный (плодный) период наиболее опасны болезни беременной, которые приводят к ослаблению плацентарного кровообращения и развитию вторичной недостаточности плаценты (артериальная гипертензия, анемия, поздний токсикоз беременных). При поражении отдельных органов и систем материнского организма возможно нарушение функций тех же структур у плода. Причиной внутриутробной патологии также может быть иммунная агрессия организма беременной относительно плода.

П а т о г е н е з. *Общие закономерности развития патологических процессов во внутриутробный период:*

1. *Изменение характера реакций организма на действие патогенных факторов в зависимости от стадии внутриутробного развития.* Для ранних стадий развития свойственна лишь альтерация. Это, в свою очередь, приводит к нарушению процессов формообразования. Последнее проявляется задержкой развития организма или отдельных его органов, а также дискоординацией темпов роста и дифференцировки различных тканевых компонентов, формированием аномалий.

У плода уже наблюдается пролиферация, однако сосудистый компонент воспалительной реакции еще недостаточно выражен. Механизмы воспаления и иммунологическая реактивность не сформированы даже к моменту рождения, их становление происходит в постнатальный период. В позднем фетогенезе течение патологии плода преимущественно такое, как у взрослого человека, но с некоторыми особенностями: 1) любой патологический процесс в каком-либо органе обуславливает нарушение еще не завершенной дифференцировки его тканей;

2) инфекционный процесс всегда носит генерализованный характер; 3) процесс регенерации, начиная с раннего фетогенеза, происходит со значительной гиперпродукцией мезенхимных элементов, которая служит причиной фиброза органов.

2. Снижение чувствительности плода к повреждающим факторам в процессе внутриутробного развития и приближение ее в конце беременности к таковой у взрослого организма. Характер повреждения при этом определяется не специфичностью повреждающего фактора, а стадией развития организма в момент его действия.

Любой патогенный фактор в конкретной стадии развития организма обуславливает однотипные нарушения — аномалии тех структур, которые в данный момент наиболее чувствительны к повреждению, т. е. проходят свой критический период. Поэтому одно и то же действие фактора на разных стадиях развития служит причиной аномалий разных органов: именно тех, критический период которых приходится на эту стадию. Например, облучение крыс одинаковой дозой рентгеновского излучения на 10-й день беременности обуславливает анэнцефалию, на 11-й — микро- и анофтальмию, на 14-й — аномалии конечностей. Знание этих критических периодов позволяет дифференцировать врожденный и наследственный пороки развития.

3. Изменение реакции плода в зависимости от силы влияния патогенного фактора. В случае чрезмерного влияния фактора происходит общее торможение развития функциональных систем, что служит причиной гибели плода или появления тяжелых форм патологии. Влияние средней силы обуславливает перезревание функциональных систем плода, которые принимают участие в компенсации нагрузки, и недостаточное развитие других систем (физиологическая незрелость). При слабом влиянии возникает физиологический стресс, который тренирует адаптационные возможности плода.

Бластопатия. После оплодотворения начинается реализация генетической программы развития эмбриона, результат которой зависит как от полноценности гамет, так и от условий реализации. Изменение условий происходит по двум причинам: во-первых, в результате патогенного влияния факторов среды, препятствующего расхождению хромосом в клетках, что проявляется нарушением формирования осей и общего плана строения зародыша. Не имея механизмов регенерации, зародыш отвечает на повреждение образованием дополнительного целого организма или его части в виде свободных или сросшихся близнецов, циклопии, тератомы и т. п. Во-вторых, фактором, который препятствует развитию зародыша и часто приводит к его гибели, является задержка процесса имплантации.

Эмбриопатия. Особенность периода эмбриогенеза — формирование плаценты и большинства органов развивающегося организма. Нарушение плацентации и, следовательно, становления системы мать—плод обуславливает гибель или резкую задержку общего развития эмбриона и снижение его жизнеспособности. Нарушение органогенеза проявляется пороками развития отдельных органов (головного мозга, глаз, сердца и т.п.).

Фетопатия. В фетальный период, когда органогенез в основном уже завершен, патогенные факторы вызывают нарушение развития тех органов и систем, формирование которых еще продолжается, — центральной нервной, эндокринной, половой, сердечно-сосудистой систем и соединительной ткани. Отдельную группу представляют нарушения, обусловленные персистенцией (замедлени-

ем обратного развития) эмбриональных структур (например, мочевого протока — урахуса) или сохранением начального размещения некоторых органов (например, крипторхизм).

Патология фетального периода в значительной степени связана с нарушением системы мать—плод. При нарушении плацентарного кровообращения и всех его функций — дыхательной, трофической, защитной, выделительной, гормонообразующей — развивается универсальный синдром вторичной недостаточности плаценты. Как и в случае нарушения плацентации, это обуславливает снижение трофики плода, его физиологическую незрелость (*неспецифическая фетопатия*).

Если в результате соматических заболеваний у беременной нарушена функция лишь какого-то определенного органа, у плода вследствие системной организации его взаимодействия с организмом матери изменяется функция гомологичного органа — возникает *специфическая фетопатия*. Так, женщины с болезнями сердца чаще рожают детей с пороками сердца. Допускают иммунные механизмы этого поражения. Снижение функции отдельных эндокринных желез в организме беременной обуславливает преждевременное усиление активности тех же желез у плода, что может нарушить нормальный системогенез, вследствие чего новорожденный одновременно будет иметь признаки недостаточной функции одних органов и систем и гиперфункции — других. Такая досрочная активация в дальнейшем обуславливает истощение функции и ее недостаточность (особенно в пубертатный период). Примером может служить гиперплазия островков поджелудочной железы у ребенка, мать которого больна сахарным диабетом. Последствиями такого нарушения являются гипогликемия, повышение массы тела ребенка, различные тератогенные признаки в виде поражения опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, раннее развитие сахарного диабета.

СТАРЕНИЕ

Продолжительность индивидуальной жизни многоклеточных организмов характеризуется определенной, свойственной для каждого вида временной границей, после которой наступает смерть. В большинстве случаев этому предшествуют прогрессирующие необратимые нарушения функций органов и систем, следствием которых являются снижение способности организма адаптироваться к условиям окружающей среды и повышение риска заболеть и умереть.

Итак, *старение — это процесс прогрессирующего снижения функциональных возможностей организма после достижения им зрелости.*

Любой живой организм с момента зарождения и на протяжении всей жизни подвергается определенным изменениям в структуре, метаболизме, функциях и поведении, последовательно проходя этапы эмбрионального и постэмбрионального развития, зрелости и старости, которая заканчивается смертью. Старость и смерть неизбежно наступают даже тогда, когда организм находится в максимально благоприятных условиях среды обитания и питания. Несмотря на то что среда может влиять на темп и характер возрастных изменений, пока что никому не удалось значительно затормозить старение и тем более обусловить обратное развитие. Это свидетельствует прежде всего о внутренней природе процесса старения.

Неизбежность старения и фатальность смерти, желание задержать и вернуть уходящую молодость издавна волновали человеческий ум. Множество легенд, фантастических идей и необоснованных рекомендаций, которые пришли из глубины веков и распространены в наши дни, обещают быстрое достижение длительной молодости, долголетия и излечения всех болезней. Чаще всего эти методы “омоложения” наивны и в лучшем случае заслуживают внимания. Однако они могут оказаться потенциально опасными для здоровья. Такие рекомендации должны основываться лишь на научном понимании механизмов старения и результатах всесторонних экспериментальных исследований.

Научный подход к проблеме старения начал развиваться сравнительно недавно. Одним из первых исследователей, который серьезно изучал эту проблему, был И.И. Мечников. Много сделали для изучения старения Ш. Броун-Секар, В.А. Богомолец, Ф. Верцар, В.В. Фролькис, Д.Ф. Чеботарев.

Особого внимания заслуживает изучение процесса старения в настоящее время. Одной из причин этого является бурное развитие биологической науки и разработка новых методологических подходов, которые дают возможность проникать в тайны живого организма, понимать основные законы его развития и жизнедеятельности и, следовательно, изучать причины и механизмы старения на экспериментальной основе.

Вторая причина связана с тем, что впервые за всю историю человечества, несмотря на огромные достижения медицины в понимании, распознавании и лечении болезней, средняя продолжительность жизни человека, перейдя в экономически развитых странах рубеж 70 лет, или перестала увеличиваться, или увеличивается очень медленно. Действительно, начиная с каменного века, когда средняя продолжительность жизни едва достигала 18 лет, на протяжении всей истории развития человеческой цивилизации она увеличивалась, особенно быстро — с конца XIX до середины XX в. Этому способствовали улучшение гигиенических условий жизни, рациональное питание и значительные успехи в медицине, большей частью в области борьбы с инфекционными болезнями, что сопровождалось выраженным снижением детской смертности и смертности в других возрастных группах, а также увеличением количества лиц пожилого и старческого возраста в обществе. В свою очередь, такое изменение демографической структуры популяции обусловило определенные медицинские и социальные проблемы. Так, в возрасте старше 65 лет каждые шесть из семи человек страдают одной, а чаще — несколькими хроническими болезнями. В дальнейшем количество здоровых людей уменьшается. Характерным признаком старости является наличие одновременно нескольких угрожающих болезней — мультиморбидность. Больные старшего возраста составляют значительную часть контингента лечебных учреждений, имея в среднем 3,5 диагноза на одного человека, хотя есть пациенты с 10—12 различными заболеваниями одновременно.

Стареющий человек хуже приспосабливается к непостоянным условиям жизни и производственного процесса, у него снижается производительность труда, в результате чего увеличивается численность нетрудоспособных членов общества. Во многих странах количество лиц пожилого возраста превышает 13 %, а в некоторых странах — даже 20 %. Наблюдается тенденция к дальнейшему росту этого показателя. Согласно прогнозу ВОЗ, в первой половине XXI в. постарение охватит население большинства стран мира. Особенно острой эта проблема является

для современной Украины, где люди пожилого возраста составляют около 25 % населения на фоне одновременного катастрофического снижения рождаемости. Обостряются вопросы жизнеустройства, лечения, ухода за лицами старческого возраста, нетрудоспособными, часто больными членами общества. Все это обуславливает важность решения неотложной задачи по изучению старения во всех его аспектах: биологическом, медицинском и социальном. Вот почему так важен высокий уровень развития **геронтологии** — науки о старении и **гериатрии** — науки о болезнях лиц пожилого и старческого возраста.

Для старения характерны два ключевых, связанных между собой признака: снижение приспособляемости к факторам окружающей среды и повышение вероятности смерти с возрастом. Как правило, организм гибнет не от старости как таковой, а от различных болезней и профессиональных вредностей. Поэтому выживаемость организма является следствием взаимодействия двух групп факторов — внешних и внутренних: характера и интенсивности неблагоприятных влияний окружающей среды и снижения адаптивных и компенсаторных возможностей физиологических систем.

Согласно анализу смертности в человеческой популяции, кривая вымирания когорты (группы организмов, родившихся одновременно) имеет определенные фазы. Первая фаза отображает быстрое снижение смертности в младших возрастных группах; она достигает наименьшей величины в период, предшествующий половому созреванию. За ней идет фаза более или менее постоянной смертности или незначительного медленного ее повышения. Третья фаза, которая охватывает возраст от 35 до 90 лет, характеризуется экспоненциальным повышением смертности (рис. 8). У человека вероятность наступления смерти в этой фазе удваивается приблизительно каждые 8 лет. Для многих видов животных, которые находятся в стандартных благоприятных условиях, зависимость смертности от возраста также близка к экспоненциальной. Повышение показателя смертности при сохранении уровня внешних влияний обусловлено внутренними изменениями в организме, вызванными старением.

Можно представить себе такие крайние ситуации, при которых выживаемость когорты будет зависеть от влияния только факторов окружающей среды (при постоянстве внутренних) или только внутренних (при незначительном влиянии вредных факторов окружающей среды). Кривые выживаемости когорты при этом будут отличаться, имея в первом случае экспоненциальную, а во втором — прямоугольную форму. В примитивных группировках и странах с низким уровнем жизни кривые выживаемости приближаются к первому типу (рис. 9, А), а в экономически развитых странах данные показатели больше соответствуют второму типу (рис. 9, Б). Так же и выживаемость животных, которые содержатся в благоприятных условиях питомника, характеризуется кривой второго типа, тогда как у их диких родственников немного шансов дожить до возраста, соответствующего старости.

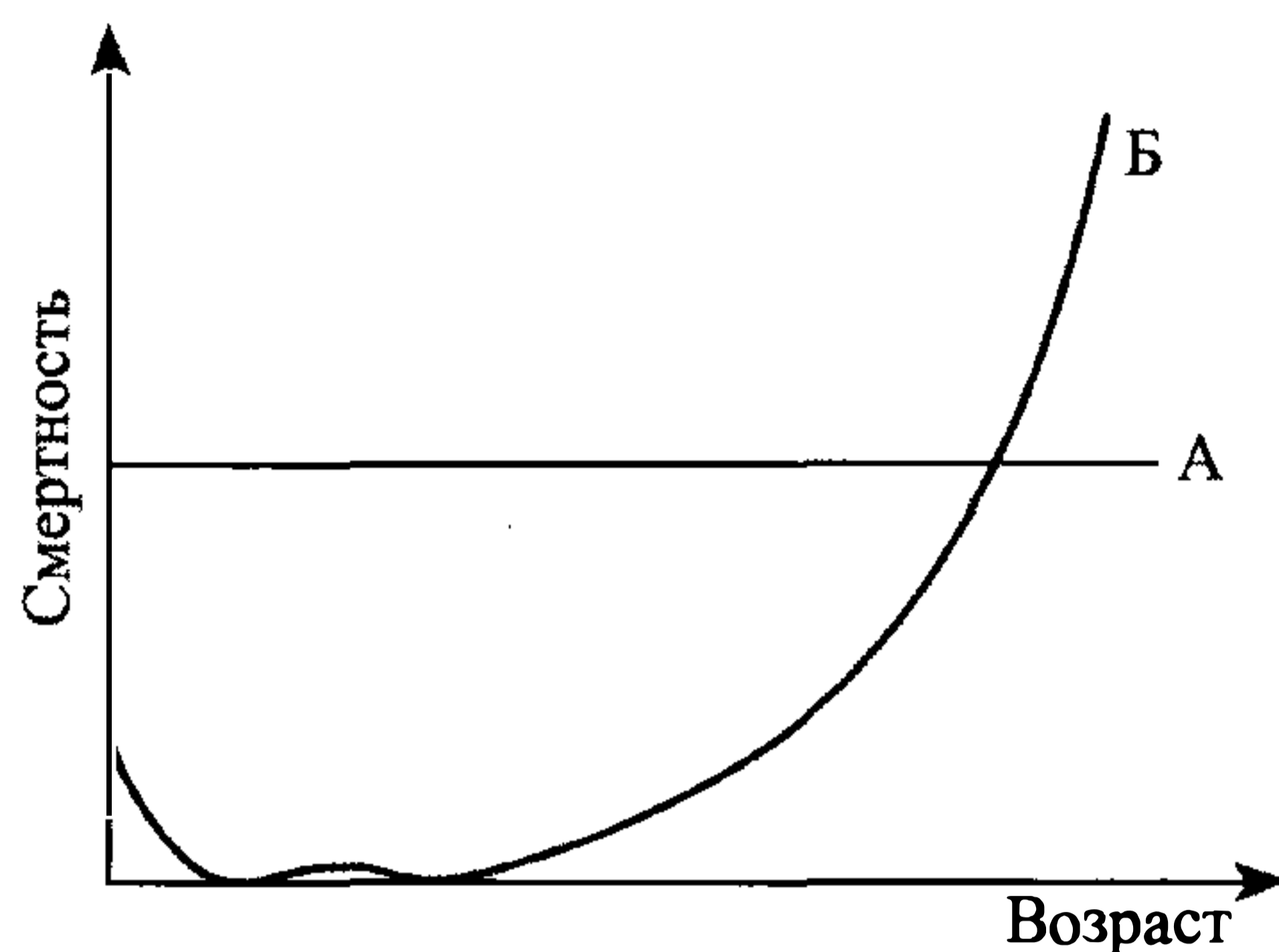


Рис. 8. Динамика смертности в популяции с постоянной высокой смертностью (А) и в популяции, подверженной старению (Б) (по Комфору, 1967)

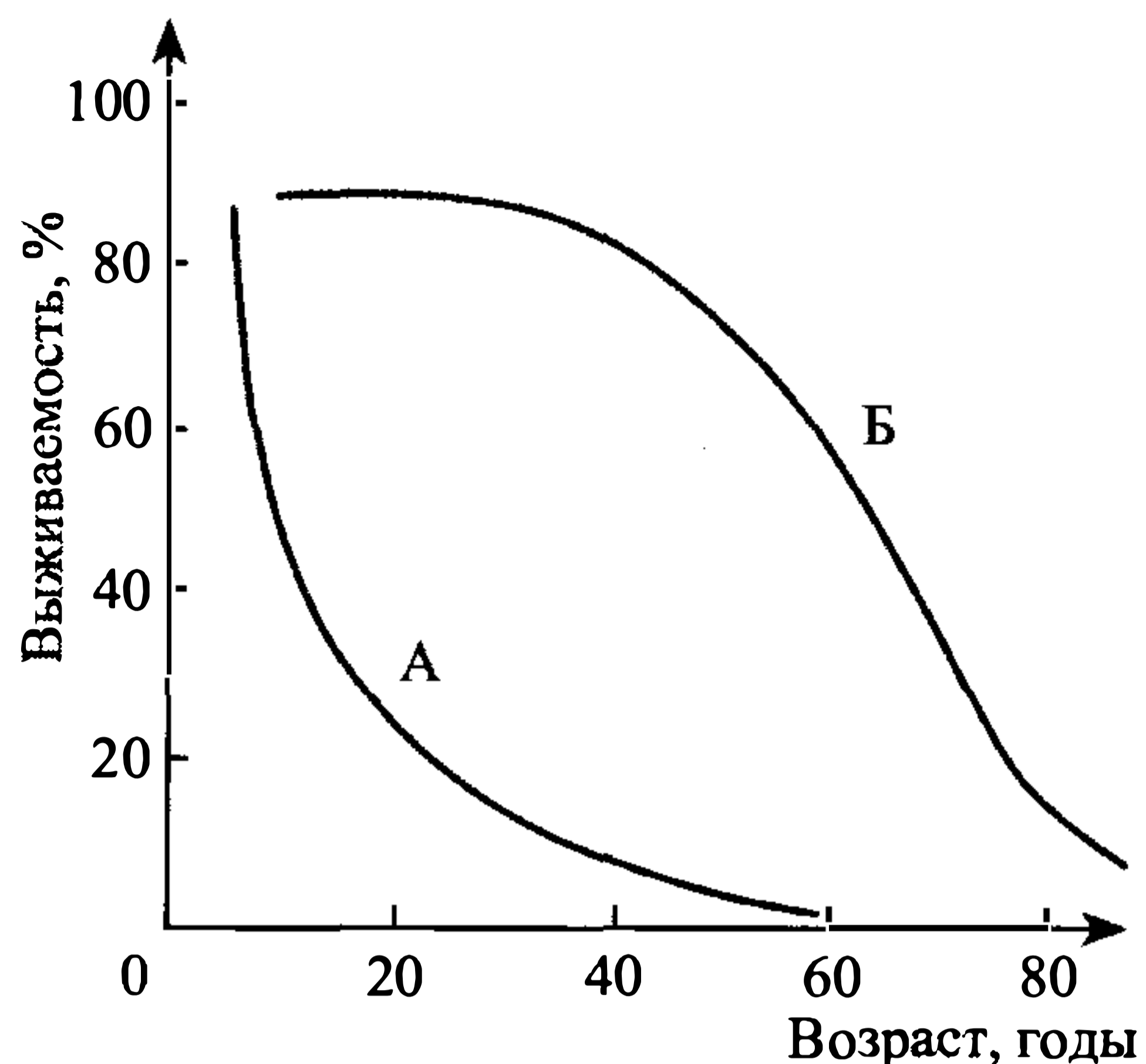


Рис. 9. Кривые выживаемости в популяции с постоянной высокой смертностью (А) и в популяции, подверженной старению (Б) (по Комфорту, 1967)

биологической организации: целого организма, отдельных его систем, их составных элементов, клеток и молекул. Общим для этих изменений является увеличение их вариабельности с возрастом, одновременность возникновения у разных особей в различных физиологических системах и клетках — *гетерохронность* и *гетеротопность старения*. Эту вариабельность признаков старения наблюдают даже у высокоинбредных, генетически однородных животных, которых содержат в однотипных условиях, когда отличия в жизненном опыте и генетических свойствах сведены к минимуму.

На уровне целого организма кроме характерного внешнего вида возрастные изменения проявляются снижением способности выдерживать нагрузку, например, выполнять физическую работу. В экспериментах на крысах было установлено, что выживаемость животных при длительном содержании в условиях пониженной температуры воздуха, способность выполнять работу при повышенной температуре воздуха, выживаемость после потери крови с возрастом линейно снижаются. Количество животных, выживающих при стандартной нагрузке, с возрастом уменьшается; снижается также интенсивность нагрузки, которая является причиной смерти животных. После достижения определенного возраста способность к адаптации резко снижается и организм неизбежно гибнет. Это обусловлено критическим уровнем нарушения контроля гомеостаза.

Изменения систем и органов. Снижение приспособляемости организма при старении обусловлено нарушениями функционирования отдельных систем. Функция большинства из них линейно угнетается с возрастом, хотя иногда это может быть выявлено лишь во время нагрузки, например, способность поддерживать постоянную температуру тела, уровень глюкозы или рН крови.

В *нервной системе* уменьшается количество нервных клеток и увеличивается количество глиальных элементов в некоторых слоях коры большого мозга при неизменности этих элементов в других участках мозга; в теле нейронов накапли-

Расчеты свидетельствуют о том, что если бы у человека при современном уровне воздействия вредных факторов, приспособляемость и сопротивляемость различным видам стресса сохранились на максимальном уровне, который был у него в 11-летнем возрасте, то почти половина людей, живущих в настоящее время, могли бы надеяться прожить до 800 лет, а максимальная продолжительность жизни достигла бы 22 тыс. лет. Однако это далеко не так, лишь некоторые лица доживают до 100 лет (менее 1 случая на 1000).

Изменения в организме при старении

Изменения, сопровождающие старение, могут быть определены на разных уровнях

вается особое пигментное вещество — липофусцин. Изменяются функциональные свойства нейронов: уменьшается скорость проведения импульса, ослабляется синтез медиаторов в нервном окончании и снижается рефлекторная деятельность. Нарушаются также сложные функции психической деятельности: ослабляется память, снижаются творческая активность и способность к обучению, изменяется поведение. Вместе с тем некоторые так называемые выкристаллизованные способности, такие как словарный запас, здравый смысл, общий объем знаний, с возрастом сравнительно мало изменяются.

Биологическая роль возрастных изменений в различных структурах мозга неодинакова. Особое значение для организма имеет старение тех его отделов, которые посредством функционирования автономной (вегетативной) нервной и эндокринной систем обеспечивают регуляцию деятельности разных органов и постоянство внутренней среды организма. Вследствие этого большое внимание уделяют гипоталамусу, возрастные изменения которого, по мнению многих исследователей, лежат в основе нарушений в других системах, прежде всего в эндокринной.

Функция *эндокринной системы* при старении существенным образом изменяется. Это проявляется изменением как уровня отдельных гормонов, так и чувствительности органов-мишеней к их регуляторному влиянию. Также нарушается взаимодействие эндокринных желез, что обуславливает сложную перестройку работы системы в целом. Больше всего ослабляется функция половых желез. В свое время этот факт способствовал осуществлению попыток “омоложения” посредством пересадки половых желез (Ш. Броун-Секар, С.А. Воронов), что, однако, не дало ожидаемых результатов. При старении кроме ослабления репродуктивной функции снижается продукция половых гормонов и повышается порог чувствительности гипоталамуса к их тормозящему влиянию, вследствие чего значительно повышается уровень гонадотропных гормонов гипофиза.

Нарушаются взаимосвязи в гипофизарно-надпочечниковой системе, ослабляется ответ надпочечников на тропные гормоны гипофиза, равно как и ответ гипофиза на уровень глюкокортикоидов в крови, снижается выработка 17-кетостероидов, изменяется качество и уменьшается количество рецепторов к глюкокортикоидам на клетках-мишенях (лимфоцитах, гепатоцитах и др.). Очевидно, именно этим в значительной мере можно объяснить снижение резистентности организма к стрессам.

Ухудшается тиреоидная регуляция процессов обмена вследствие угнетения тиреотропной функции гипофиза, ослабления деятельности щитовидной железы и снижения реакционной способности тканей. В этом, возможно, могут принимать участие также неизвестные тормозящие вещества, продуцируемые стареющим гипофизом.

При старении нарушается обеспечение организма инсулином в результате ограничения функциональных возможностей поджелудочной железы; снижение уровня инсулина в крови и ослабление реакции на него тканей могут вызвать нарушение регуляции углеводного и липидного обмена.

Значительным возрастным изменениям подвергается вилочковая железа (тимус): уменьшаются (начиная с периода полового созревания) ее размеры, снижается функциональная активность. При этом наблюдаются нарушения структуры железы: уменьшается количество лимфоцитов (особенно в корковом веществе), изменяются количество и характер эпителиоретикулоцитов, исчезают тельца ти-

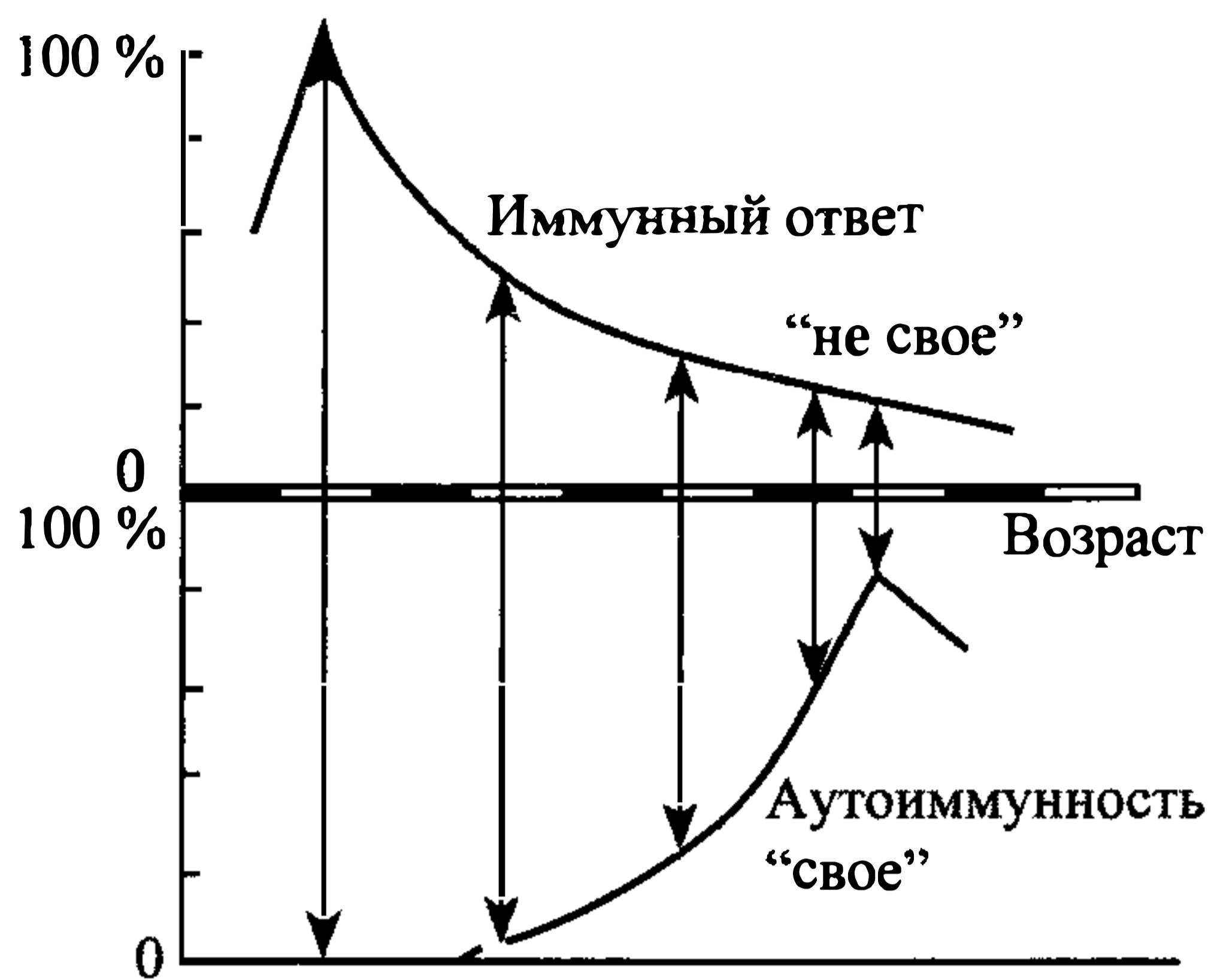


Рис. 10. Возрастные изменения иммунных реакций: ослабление иммунного ответа на чужеродные антигены ("не свое"); усиление аутоиммунных реакций ("свое")

ность старческого организма к определенным хроническим воспалительным процессам. Такие изменения происходят на фоне незначительных отклонений количества основных классов лимфоцитов, плазмоцитов и при повышении концентрации иммуноглобулинов в крови. Они, очевидно, обусловлены регуляторными нарушениями в иммунной системе, приводят к ограничению возможности поддерживать постоянство антигенного состава организма, аутоагрессии против компонентов собственного организма и тесно связаны с патологией, возникающей у лиц пожилого и старческого возраста. На самом деле такие характерные для старения патологические процессы, как повышенная чувствительность к инфекциям, склонность к образованию злокачественных опухолей, старческий амилоидоз, болезни сосудов, в том числе и атеросклеротической этиологии, некоторые дегенеративные заболевания головного мозга, опорно-двигательного аппарата, нарушение функций поджелудочной и щитовидной желез, некоторые виды V_{12} -дефицитной анемии в большей или меньшей степени связаны с возрастными изменениями иммунитета.

Особое место в этом ряду изменений занимают активация хронической вирусной инфекции, расторможение генома вирусов, интегрированного в геном организма человека. С одной стороны, это способствует течению инфекционного процесса по типу медленных инфекций, с чем связывают некоторые виды старческой патологии мозга, аутоиммунные процессы, с другой — может приводить к опухолевой трансформации клеток. Защитные реакции существенным образом ослабляются также вследствие нарушения механизмов детоксикации в системе микросомального окисления, снижения активности и способности к индукции ферментов системы цитохрома P_{450} , преимущественно печени. Это обуславливает повышенную уязвимость старческого организма по отношению к токсическим и лекарственным веществам.

В процессе старения значительные изменения развиваются в **соединительной ткани**. Этим изменениям в свое время большое значение придавал А.А. Богомолец, считая, что возраст человека определяется состоянием его соединительной

муса (тельца Гассалля). Такие процессы существенно влияют на функцию иммунной системы.

Изменения **иммунной системы** при старении можно охарактеризовать признаками, которые объединены в три основные группы: снижение реактивности на чужеродные антигены (иммунная недостаточность), повышение частоты и степени иммунных реакций против антигенов собственного организма (аутоиммунность), склонность к развитию лимфопролиферативных болезней (рис. 10).

При этом изменяется спектр цитокинов, выделяемых клетками иммунной системы, с возникновением так называемого проинфламаторного цитокинового профиля, который обуславливает склон-

ткани. При этом изменяются клеточный состав и зависимое от него соотношение основных структурных макромолекул межклеточного матрикса. Увеличивается объем соединительной ткани в различных органах (печени, сердце, почках), уменьшается содержание структурных гликопротеидов и протеогликанов, количество эластических волокон на фоне повышения уровня коллагена. Этот “старческий” коллаген плохо растворяется, его молекула стабилизирована внутри- и межмолекулярными связями-сшивками, что вызывает ухудшение механических свойств соединительной ткани, склероз органов. Оказывая трофическое и регулирующее влияние на функцию специализированных клеток, соединительнотканная строма органа может влиять на его работу. С нарушением состояния соединительной ткани связаны возрастные изменения сосудов и опорно-двигательного аппарата. Нарушаются структура и минерализация костной ткани, суставных и межпозвоночных хрящей, обуславливая уменьшение прочности скелета, его деформацию, что в значительной мере определяет характерную старческую осанку и склонность к переломам костей.

В процессе старения снижаются также репаративные функции соединительной ткани. Известно, что заживление ран, рост костей после перелома и другие восстановительные процессы в старческом возрасте протекают медленнее, чем в молодом.

Закономерные возрастные изменения возникают и в *системе кровообращения*. Они касаются структуры и функций как сердца, так и сосудов. Уменьшаются минутный объем сердца (МОС) и сила сокращения желудочков (приблизительно на 1 % в год), возрастает общее периферическое сопротивление (на 1,7 % в год). Снижается плотность капилляров в тканях в результате утолщения базальной мембраны их стенки, особенно в легких, уменьшается способность к диффузии веществ из крови в ткани и в обратном направлении. Все это ухудшает перфузию тканей кровью, обеспечение их кислородом. Повышается артериальное давление. Сердце хуже компенсирует повышенную нагрузку, его способность к гипертрофии снижена. Сосуды становятся менее эластичными, в них развиваются склерозирующие процессы. Возрастает частота поражения сосудов атеросклерозом. С возрастом нарушается также нервно-гуморальная регуляция функции сердца и сосудов, что может легко привести к нарушению сосудистого тонуса (артериальная гипертензия), деятельности сердца.

Наблюдается ослабление функций других систем: ухудшается регенераторная способность *кроветворных органов*, снижается функция *почек* и суживаются границы их адаптации и компенсации при нарушениях водно-электролитного баланса, снижаются секреторная активность *пищеварительных желез*, сила *мышц*, нарушается функция *анализаторов*.

Однако процесс старения — это не только ослабление всех функций организма, поскольку одновременно в определенных пределах происходит приспособление к новым условиям. Следовательно, вышеупомянутые процессы не являются простым отображением регрессивных изменений, а представляют сложный комплекс внутренне противоречивых признаков нарушения функций и их компенсации.

Изменения клеток. Организм человека, равно как и других позвоночных, состоит из клеток, имеющих разную способность к делению и продолжительность жизни. Одни из них относятся к *митотическим клеткам*, которые постоянно или периодически делятся. К этим клеткам можно причислить стволовые клетки кост-

ного мозга, сперматогонии, базальные клетки эпителия, примитивные клетки крипт кишечника, а также дифференцирующиеся клетки, такие как эритробласты, миелобласты, сперматоциты. Второй вид клеток представлен зрелыми высокоспециализированными клетками, которые в норме не делятся или делятся редко, но в определенных условиях способны к быстрому делению. Это *обратимо постмитотические клетки*, к которым относятся фиброциты, хондроциты, остециты, клетки эндотелия, печени, почек и других органов. И наконец, третий вид *клеток* — *необратимо постмитотические* высокодифференцированные клетки, не способные делиться ни при каких условиях. Их можно разделить на клетки с коротким (эритроциты, гранулоциты, эпителиальные клетки, сперматозоиды) и длительным (клетки нервной и мышечной тканей, ооциты) периодом жизни.

Старение митотических клеток может проявляться уменьшением их количества и снижением способности к делению. Действительно, установлено умеренное уменьшение количества стволовых клеток костного мозга и крипт кишечника с возрастом. Нарушается также процесс деления: удлиняется митотический цикл, изменяется динамика роста популяции этих клеток. Кроме того, затрудняются вступление их в митотический цикл (блокада G_0/G_1) и переход от пресинтетической фазы к синтезу ДНК (блокада G_1/S), замедляются синтез ДНК и переход к митозу (блокада G_2/M).

Интересно, что перенос стволовых клеток старого животного молодому реципиенту в некоторых случаях способствует исчезновению признаков старения и продукции нормальных постмитотических клеток. И наоборот, трансплантация стволовых клеток молодого организма старому реципиенту вызывает их быстрое старение, что свидетельствует о роли среды, окружающей клетку. В частности доказано, что плазма и сыворотка крови, взятые у старых животных, тормозят пролиферацию клеток в культуре.

Еще один феномен, сопровождающий старение делящихся клеток, заключается в нарушении регуляторных влияний на уровне клеточной популяции. Количественный состав клеток определенного типа поддерживается на постоянном уровне двумя противоположно направленными группами веществ: стимулирующими (митогены, факторы роста) и тормозящими, в том числе и вырабатываемыми размножающимися клетками (кейлоны). В процессе старения не только снижается интенсивность образования как первых, так и вторых веществ, но и значительно уменьшается количество рецепторов, снижается чувствительность делящихся клеток вследствие нарушения передачи сигнала внутри клетки вторичными мессенджерами. Это сопровождается ухудшением контроля размножения клеток, в связи с чем одновременно со снижением скорости пролиферации нередко можно наблюдать склонность к некоординированному чрезмерному размножению клеток. Возможно, данное явление лежит в основе склонности старческого организма к возникновению опухолей, в частности и вследствие нарушения регуляции апоптоза.

Интересные результаты получены при длительном изучении размножения клеток в культуре (Хейфлик). Если фибробласты новорожденного, помещенные в культуральную среду, по мере роста клеточного слоя переносить в новые чашки, то они после почти 50 удвоений клеточной массы неизбежно гибнут. В случае культивирования фибробластов, взятых у лиц разного возраста, было установлено, что количество удвоений, которое они могут дать в культуре, уменьшается с уве-

личением возраста донора клеток. Это дало возможность прийти к выводу, что в ядре каждой клетки заложен механизм старения, ограничивающий количество делений клеток (лимит Хейфлика), однако он может быть утрачен при трансформации клеток в опухолевые. Феномен лимита смогли объяснить, когда открыли явление укорочения теломеров в хромосомах клетки во время каждого ее деления.

Старение обратимо постмитотических клеток изучено намного меньше. Известно, что в ответ на повреждение (ранение, резекция части печени) или увеличение нагрузки (односторонняя нефрэктомия) их способность к пролиферации в процессе старения снижается. При этом пропорционально возрасту удлиняется время между поступлением стимулирующего сигнала и началом клеточной пролиферации (лаг-период). Изменяется также функция обратимо постмитотических клеток, о чем свидетельствует изменение функций тех органов, в состав которых они входят. И поскольку функция органа — это результат взаимодействия многих типов клеток, входящих в его состав (в частности стромы и паренхимы), а также влияния нервной и гуморальной регуляции, однозначная трактовка выявленных изменений нередко затруднена.

В необратимо постмитотических клетках с коротким периодом жизни старением часто называют их дифференцировку и дальнейшие изменения, обуславливающие гибель клеток. Такое старение, очевидно, происходит многократно на протяжении жизни организма и наблюдается как в молодом, так и в любом другом возрасте, и его нужно отличать от изменений в старческом организме. При этом незначительные изменения обнаруживают и в эритроцитах; снижается фагоцитарная и бактерицидная активность нейтрофильных гранулоцитов; уменьшается способность к оплодотворению и повышается частота хромосомных aberrаций в сперматозоидах.

Необратимо постмитотические клетки с длительным периодом жизни могут оказаться очень важным элементом в механизме старения: они сохраняются на протяжении всей жизни организма, и старение в значительной мере может быть обусловлено возрастными изменениями именно этих клеток. Поскольку в постнатальный период они не делятся и мало способны к замещению, то даже случайная их гибель обуславливает необратимую потерю функционирующих единиц. Такая потеря клеток определяется в коре лобной части головного мозга (пирамидные клетки) и в мозжечке (грушевидные нейроны; клетки Пуркинье), в миокарде и скелетной мышечной ткани. Другие клетки вынуждены нести повышенную нагрузку, вследствие чего в этих органах кроме атрофических можно выявить гипертрофические клетки. Стареющие клетки хуже отвечают на нагрузку, у них более длительный латентный период, более длительный и менее совершенный период восстановления.

Для клеток старых животных характерны морфологические и функциональные изменения: изменения структуры ядра, увеличение размеров и нарушение строения митохондрий, уменьшение количества рибосом (аппарата, где синтезируется белок), увеличение количества и размеров лизосом, утолщение плазматической мембраны.

Очень часто в клетках накапливаются вакуоли с неперевавшими остатками мембран клеточных органоидов, а также липофусцин. Снижается энергетический обмен, уменьшается внутриклеточное содержание калия, что обуславливает снижение мембранного потенциала и связанных с ним функций возбудимости и проводимости. Изменяются чувствительность и ответ клеток на регуляторные

влияния, а также взаимодействие клеток. Диапазон этих изменений в различных клетках довольно широкий.

Изменение молекул. Старение сопровождается *накоплением веществ*, которые в молодом возрасте образуются лишь при патологических состояниях. Так, внутриклеточно накапливается липофусцин, в клетках макрофагоцитарной системы — гемосидерин. Между клетками появляется амилоид, который можно обнаружить у всех людей старше 80 лет. Для старческого амилоидоза характерна триада: амилоидоз мозга, сердца и островков поджелудочной железы; часто присоединяется амилоидоз сосудистой стенки и гонад. Молекулы коллагена становятся более стабильными, менее растворимыми, легко подвергаются тепловому сокращению за счет увеличения количества межмолекулярных сшивок. Накапливаются лишенные специфической активности молекулы ферментов, хотя суммарная ферментативная активность изменяется неоднозначно: одновременно со снижением активности одних ферментов происходит ее повышение у других, а у некоторых ферментов она остается неизменной. Однако, вероятно, наиболее интересными и биологически значимыми могли бы быть *изменения*, происходящие в процессе старения *в молекулах ДНК и РНК* — носителях генетической информации. Тем не менее и до настоящего времени однозначные изменения в этих молекулах установить не удалось. Выявлены повышение прочности связи ДНК с гистонами и металлами, более легкая фрагментация ДНК при влиянии некоторых химических веществ, повышение частоты хромосомных aberrаций, изменение синтеза некоторых видов РНК, нарушение системы ферментов, которые репарируют ДНК после повреждения. Значительно изменяется ДНК митохондрий.

В результате анализа возрастных изменений, выявленных в системах различной сложности, установлено, что основные процессы, характеризующие старение, происходят на низших уровнях организации — молекулярном и клеточном. Тем не менее возрастные изменения больше проявляются там, где необходима интегральная активность многих элементов, т. е. на уровне физиологических систем и организма в целом. При этом эффективность многих процессов в большей степени зависит от сохранности механизмов регуляции, которые способствуют поддержанию гомеостаза.

Старение и болезни

Таким образом, старение приводит к снижению практически всех функций организма. Это значительно ограничивает способность адаптироваться к изменениям, компенсировать нарушенные функции и может привести к выходу жизненно важных показателей за пределы, обеспечивающие сохранение постоянства внутренней среды организма, и возникновению патологии. Повышенная частота развития различных патологических процессов, наблюдаемая в старости, является не только результатом неблагоприятных влияний на организм на протяжении жизни. Объяснение повышенной заболеваемости у лиц пожилого и старческого возраста следует искать в возрастных изменениях клеток, органов и систем, т. е. болезни старости свойственны процессу старения, хотя глубинные механизмы, которые связывают возраст и патологию, во многом остаются непонятными.

Течение патологических процессов в старческом возрасте существенно отличается от течения их в молодом организме; интенсивность компенсации, гипер-

трофии и регенерации — намного ниже вследствие значительного снижения резервных возможностей. Это делает организм в старости более уязвимым, менее способным противодействовать болезням. Нарушение секреции и рецепции гормонов и медиаторов, неадекватные реакции на них обуславливают, например, менее выраженную лихорадочную реакцию, гипоэргичный воспалительный процесс и вялотекущий общий адаптационный синдром. Часто преобладают процессы повреждения, а не защиты и восстановления.

Для старения характерен определенный спектр болезней: сердечно-сосудистые, инфекционные, злокачественные опухоли, дегенеративные заболевания головного мозга и внутренних органов, сахарный диабет 2-го типа. С увеличением возраста вероятность развития тяжелых болезней, приводящих к смерти, возрастает. Например, смертность от сердечно-сосудистых болезней на протяжении каждого десятилетия повышается в 2—3 раза. С подобной закономерностью увеличивается количество лиц, умерших вследствие инфекционных болезней и рака. Такая же картина смертности наблюдается и у подопытных животных. Атеросклероз не является характерной болезнью для большинства животных (хотя спонтанный атеросклероз наблюдается при старении у слонов, китов, свиней, человекоподобных обезьян, кур и голубей), но повышается частота развития других видов поражения сосудов, например, узелкового полиартериита и склероза гломерулярного аппарата почек у грызунов и собак. Частота развития опухолей, дистрофических изменений внутренних органов, остеопороза и болезней суставов, как и у людей, повышается с возрастом.

По самым оптимистическим прогнозам, полная победа над сердечно-сосудистыми болезнями и опухолями будет способствовать увеличению средней продолжительности жизни человека на 10—12 лет. Учитывая большую зависимость этих болезней от изменений, происходящих в организме в процессе старения, очевидно, что более эффективными будут мероприятия, направленные на замедление возрастных изменений.

С этой точки зрения интересно рассмотреть вопрос о скорости старения у разных индивидуумов одного вида. Продолжительность жизни, как уже отмечалось, является результатом взаимодействия внешних и внутренних факторов. В свою очередь, внутренние факторы обусловлены наследственностью и представлены двумя компонентами. Первый из них — жизнеспособность, которая обеспечивает приспособительные возможности организма и зависит от многих генов. Второй компонент — темп старения, т. е. скорость возрастного снижения жизнеспособности, что связано с одним или несколькими генами. В популяции существует определенный диапазон колебаний жизнеспособности и темпа старения, обуславливающий важные вариации продолжительности жизни разных людей.

Одним из методов оценки общего состояния здоровья организма и скорости его старения является определение так называемого биологического возраста, который часто не соответствует календарному. Его оценка основывается на всестороннем анализе некоторых ключевых физиологических параметров (состояния сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем, способности переносить физическую нагрузку и т. п.) и дает возможность получить представление об уровне здоровья человека, индивидуальной скорости старения, соответствии его возрастным стандартам, что может оказаться прогностически ценным.

Одни люди стареют быстро, другие — медленно. Иногда наблюдаются патологические состояния, для которых характерно быстрое развитие изменений, напоминающих старческие. Примером такого ускоренного старения являются некоторые редкие наследственные синдромы, получившие название *прогерии*.

Синдром Гетчинсона—Гилфорда — редкая аутосомно-рецессивная болезнь детского возраста. Ее симптомы начинают проявляться на первом году жизни, быстро прогрессируют и заканчиваются смертью на протяжении первого — в начале второго десятилетия, чаще всего от инфаркта миокарда. К характерным признакам относятся задержка роста, поседение волос, облысение, истончение и вялость кожи, катаракта, глаукома, эмфизема легких, гиперхолестеринемия, атеросклероз, патологические изменения мышечной и костной тканей. Причиной этого является мутация в гене, который отвечает за синтез белка мембраны ядра — ламинина.

Синдром Вернера — также аутосомно-рецессивная болезнь, возникающая в возрасте 15—25 лет. К характерным признакам относятся задержка роста в пубертатный период, поседение волос, облысение, атрофия кожи и гиперкератоз, катаракта, снижение остроты слуха, развитие сахарного диабета, атеросклероза, которые служат причиной инфаркта миокарда, и высокая частота возникновения опухолей мезенхимального происхождения. При этом синдроме выявлена мутация в коротком плече хромосомы 8, в локусе, отвечающем за синтез фермента геликазы, который расплетает парную спираль ДНК, что необходимо для репарации, репликации и экспрессии генов.

Для обоих синдромов характерны патологические изменения соединительной ткани. Эти изменения придают им сходство с естественным старением. Фибробласты больных прогерией плохо растут в культуре, на их мембране мало выражены антигены гистосовместимости, синтез ДНК нарушен.

Некоторые признаки, напоминающие старение, могут быть выявлены у людей с аномалиями половых хромосом, например, при синдроме Шерешевского—Тернера, а также при болезни Дауна.

Причины и механизмы старения

В настоящее время нельзя сделать окончательный вывод о **причинах старения**. Многочисленные гипотезы относительно этого процесса можно разделить на две основные группы. Гипотезы первой группы предусматривают, что старение является результатом накопления невосстанавливаемых повреждений, возникающих в организме на протяжении жизни. Повреждающими факторами могут быть ионизирующее излучение, в том числе и фоновое, а также изменение рН и температуры в микрообъемах среды. Кроме того, большое повреждающее действие оказывают свободные радикалы и пероксиды, которые могут образовываться в результате окисления веществ в организме. Как известно, эти соединения химически чрезвычайно активны и способны вызывать повреждение молекул, разрывая их или образуя внутримолекулярные и межмолекулярные сшивки. Накопление в процессе старения плохо растворимого коллагена и липофусцина, возможно, является результатом такого свободнорадикального окисления.

Наиболее угрожающие последствия при старении могут иметь повреждения молекулы ДНК или ферментативных систем, принимающих участие в синтезе нуклеиновых кислот, поскольку они сопровождаются накоплением ошибок и су-

ществленных изменений в генетическом аппарате, возникновением мутаций. Есть предположения, что накопление одних ошибок со временем приводит к появлению новых, обуславливая лавинообразное нарастание процесса, и заканчивается “катастрофой ошибок”. Действительно, при старении повышается частота хромосомных aberrаций в клетках, однако отсутствуют доказательства учащения мутаций и появления “ошибочных” белков. Кроме того, в организме есть могущественные защитные механизмы — антиоксидантная система, репаративные ферменты поврежденной ДНК, апоптоз. Однако скорость изменений, возникающих при старении, выше той, которая могла бы быть обеспечена упомянутыми механизмами защиты.

Согласно гипотезам второй группы, старение — это генетически запрограммированный процесс, который возник в эволюции как инструмент, ограничивающий продолжительность индивидуальной жизни. Быстрая смена поколений способствует лучшей приспособляемости к условиям существования и защищает вид от вымирания в большей степени, чем потенциальное бессмертие отдельного лица. Ярким доказательством этого является значительное отличие максимальной продолжительности жизни животных различных видов. В таком случае старение нужно рассматривать как один из этапов онтогенеза, когда достижение одной фазы развития сопровождается изменениями и выработкой индукторов для следующей фазы. Данные, полученные при пересадке тканей молодого животного старому и наоборот, свидетельствуют об активном влиянии тканей старческого организма в сторону старения. Некоторые исследователи допускают, что генетическая запрограммированность возникает как результат процессов дифференциации организма, которые автоматически продлеваются в пострепродуктивный период, находящийся вне действия естественного отбора.

Существует несколько вариантов механизма развития возрастных изменений (рис. 11).

Первый вариант предусматривает, что причины старения приблизительно в одинаковой мере и одновременно действуют на разные элементы организма (обозначены А, В и С), обуславливая равномерное их нарушение. *Второй вариант*

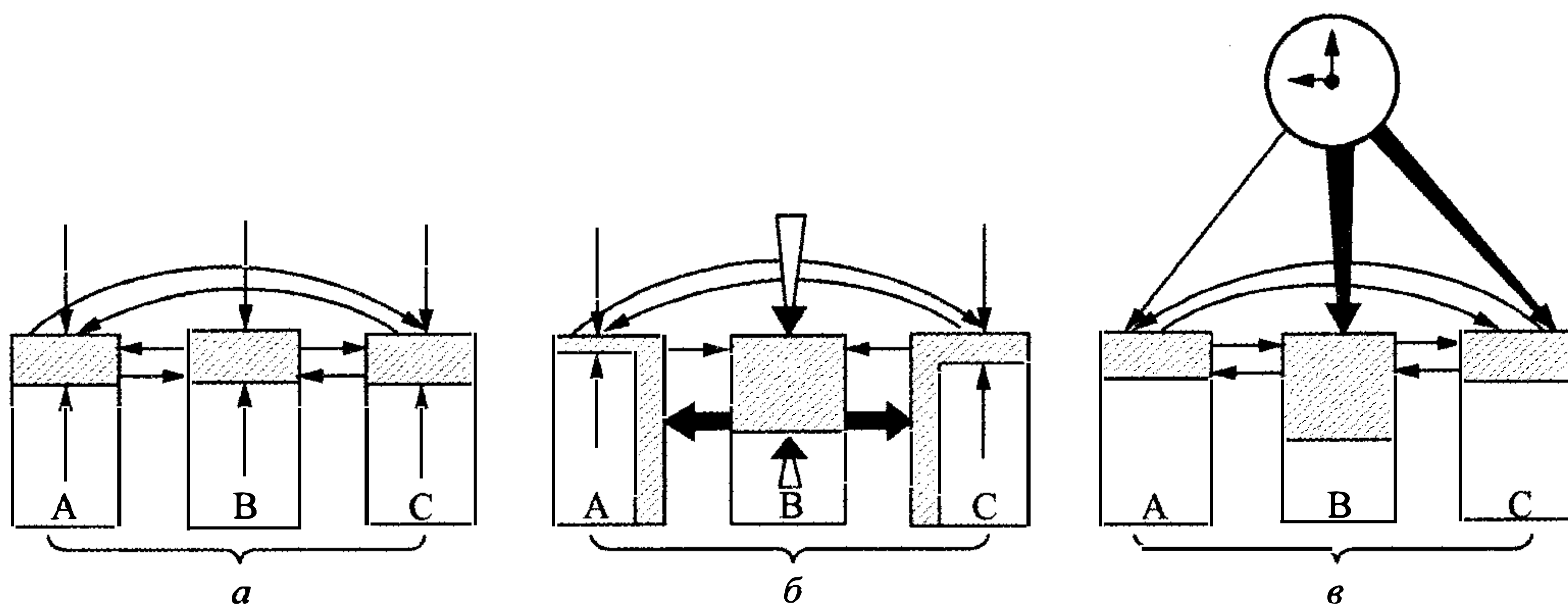


Рис. 11. Механизмы старения:

а — равномерное воздействие; *б* — “водитель” старения; *в* — “часы”. Стрелками обозначены внешние и внутренние факторы, вызывающие старение отдельных систем (А, В и С), и их взаимодействие. Заштрихованные участки обозначают уровни снижения функции с возрастом

выделяет одно звено в организме, которое из-за своей слабости или повышенной нагрузки на него первым выходит из строя, становясь в дальнейшем своеобразным “водителем” (пейсмекером) возрастных изменений и обуславливая вторичные изменения в других, более устойчивых звеньях. На роль такого “водителя” старения могли бы претендовать гипоталамус, эпифиз, соединительная ткань, иммунная система. *Третий вариант* предусматривает, что старение возникает как результат деятельности определенных механизмов, для которых генерация возрастных изменений в других тканях является их нормальной функцией (“часы”), а не следствием каких-то повреждений. Такая функциональная активность механизма может быть неодинаково воспринята разными органами или дифференцированно адресоваться разным тканям. При этом не обязательно, чтобы роль “часов” на протяжении всего процесса старения принадлежала одним и тем же образованиям; она последовательно может переходить от одних к другим.

Накопленные экспериментальные данные не подтверждают первый из предлагаемых механизмов старения, а дальнейшие исследования должны дать основания к выбору одного из двух оставшихся.

Пути воздействия на старение

Возможность замедления процесса старения связана с созданием экспериментальной модели, с помощью которой можно было бы регулировать темп возрастных изменений. Существует несколько методов, позволяющих смоделировать ускорение отдельных процессов, наблюдающихся при старении животных, однако пока что не удается воссоздать весь комплекс возрастных изменений, которые при этом развиваются. Известны, например, некоторые линии экспериментальных животных, у которых возрастные изменения отдельных систем происходят как будто в ускоренном темпе. К ним относятся атимусные, голые, карликовые гипопитуитарные мыши, некоторые линии мышей и крыс со склонностью к аутоиммунной патологии, спонтанным злокачественным опухолям, сахарному диабету или артериальной гипертензии.

Кроме того, процесс старения у животных пытаются ускорить посредством длительного влияния низких доз ионизирующего излучения, назначения диеты, бедной антиоксидантами (вещества, препятствующие образованию пероксидов в организме), некоторых препаратов кальциферола — витаминов группы D (дигидротахистерол), длительной гиподинамии, создания в организме иммунного конфликта (например, при парабиозе партнеров, которые отличаются друг от друга слабым антигеном тканевой совместимости), парабиоза животных противоположного (молодого и старческого) возраста и т. п.

Существует также несколько путей продления жизни экспериментальных животных. Один из них состоит в *замедлении возрастных изменений*. У теплокровных животных наилучшие результаты получают при периодическом или длительном их содержании на качественно полноценной, но количественно ограниченной диете, которая замедляет рост. Такую диету впервые применил Мак-Кей и достиг значительного (на 1/3) увеличения продолжительности жизни крыс. Подобные результаты были получены и у других видов млекопитающих. Диета замедляет возрастные изменения со стороны нейроэндокринной и иммунной систем, снижает частоту развития болезней сосудов и опухолей. Однако в молодом возрасте

ограничения в рационе приводят к снижению резистентности и повышению уровня смертности (рис. 12). Установлено, что чрезмерное питание, недостаточная трата энергии и ожирение являются неблагоприятными факторами, которые повышают заболеваемость и уменьшают продолжительность жизни. Поэтому рациональное сбалансированное питание без переедания и умеренные физические нагрузки (согласно возможностям организма) благоприятно влияют как на общее состояние здоровья, так и на продолжительность жизни.

Постоянное снижение температуры тела у пойкилотермных (с непостоянной температурой тела) животных также способствует значительному увеличению продолжительности жизни.

Определенного успеха удалось достичь путем длительного применения веществ, блокирующих синтез нуклеиновых кислот.

Второй путь состоит в использовании методов, направленных на *преодоление уже возникших возрастных изменений или их последствий*. Здесь возможны замена состарившихся органа или клеток, вмешательство в генетический аппарат клетки для восстановления или расторможения определенных участков генома, активация определенных ферментов. Однако следует заметить, что клетки и органы молодых животных, введенные в старый организм, быстро стареют, а для целенаправленного изменения генома еще не разработаны специфические методы.

Как упоминалось ранее, в возникновении повреждений на молекулярном уровне большую роль играет свободнорадикальное окисление веществ. Поэтому некоторые исследователи для продления жизни используют антиоксиданты (токоферол, аскорбиновую кислоту, рутин, искусственно синтезированные вещества, дающие такой же эффект) с целью профилактики этих повреждений. Чтобы предотвратить образование поперечных водородных связей в молекулах, а также для разрушения уже возникших предлагают применять хелатообразующие соединения и латирогены — вещества, разрушающие межмолекулярные поперечные связи, в низких дозах. Кроме того, используют методы и средства (диетические, стимулирующие, лекарственные), которые улучшают деятельность различных органов и систем в организме стареющего человека, а также направлены на борьбу с имеющимися патологическими процессами. В последнее время в мире распространяется движение за здоровое “успешное” старение, цель которого — ведение активного образа жизни без вредных привычек, что позволяет отсрочить появление характерных для старости патологических изменений.

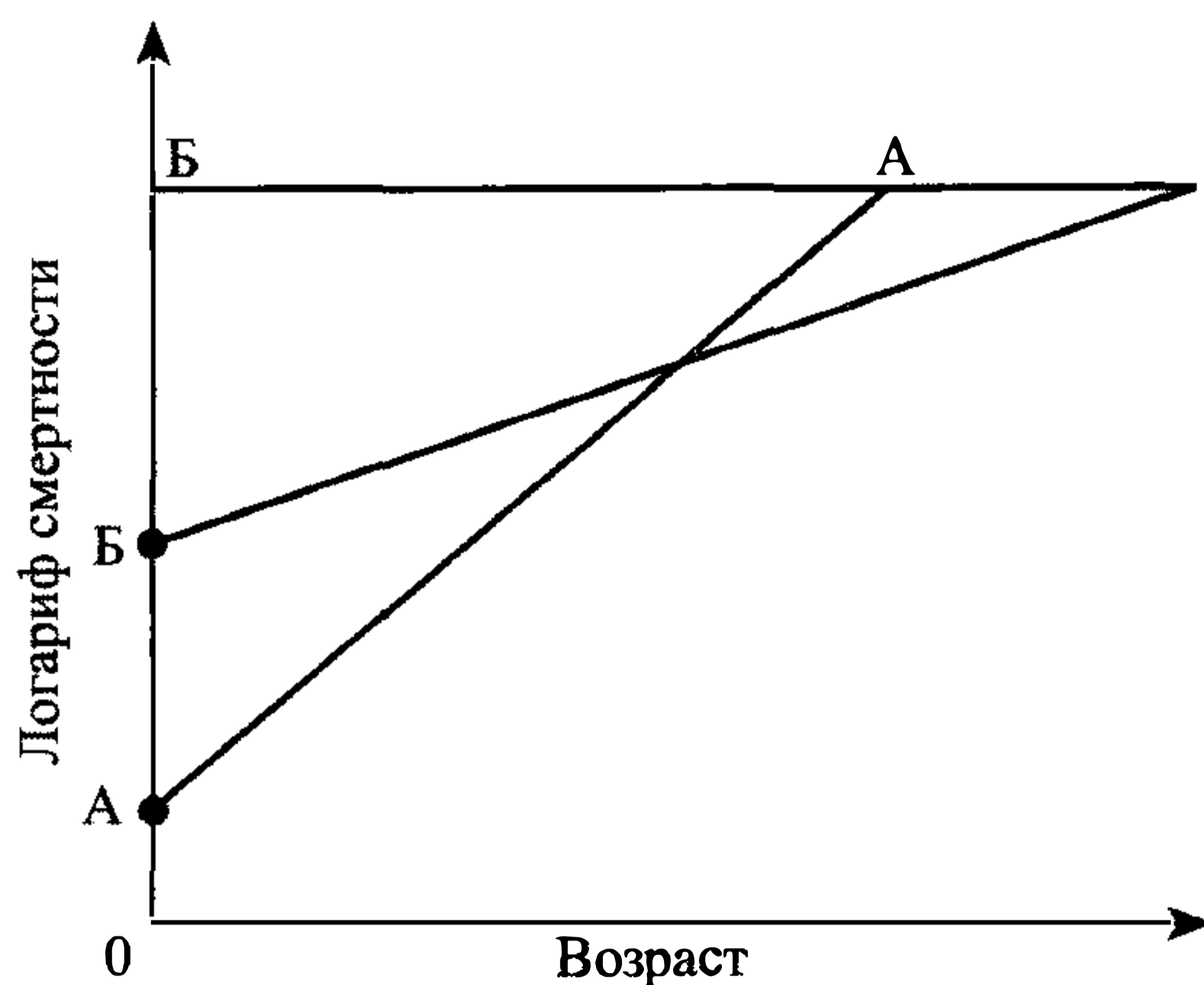


Рис. 12. Смертность животных, получающих ограничивающую (А) и сдерживающую рост (В) диету

Часть вторая

ОБЩАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТОК. ТИПИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Глава V

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ

Клетка является наименьшей структурно-функциональной единицей многоклеточного организма, которой присущи все основные механизмы его жизнеобеспечения. Поэтому любой патологический процесс возникает и развивается при обязательном участии клеток, а какие-либо патологические изменения, происходящие на уровне органа или системы, непременно обусловлены патологическими изменениями в клетках, искажением или потерей их функций, а нередко — и потерей самих клеток.

Таким образом, можно утверждать, что патология клетки сопровождает все патологические процессы, но не исчерпывает полностью тех изменений, которые при этом наблюдаются.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИЙ КЛЕТОК

Все многочисленные процессы, которые происходят в клетке, можно условно объединить в две основные группы: процессы, необходимые для обеспечения жизнедеятельности и самовоспроизведения клетки, и процессы, связанные с выполнением специализированных функций дифференцированных клеток в многоклеточном организме. К первой группе относятся: процессы обмена веществ и связи клетки с ее окружением; хранение, передача и реализация генетической информации; синтез и внутриклеточный распад веществ, обеспечение энергией; деление и пролиферация клеток, гибель клетки. Вторая группа охватывает процессы генерации и передачи сигнала возбуждения, сокращения, выработки и выделения различных веществ, а именно: белков крови, ферментов пищеварительной системы, гормонов, медиаторов и др.; процессы образования специализиро-

ванных клеток и структур — эритроцитов, хрусталика, волос, мышц, костей. Безусловно, базовые и специализированные функции клетки взаимозависимы. Нарушение специализированных функций изложено в разделах, посвященных патологии органов и систем. В этом же разделе рассмотрим лишь самые общие признаки развития патологического процесса, характерные для всех клеток.

НАРУШЕНИЕ ПРОЦЕССОВ ОБМЕНА И ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДОЙ

Обмен веществ, поступающих внутрь клетки или выделяющихся ею наружу, а также обмен разными сигналами с микро- и макроокружением происходит через наружную мембрану клетки. Как известно, клеточная мембрана является липидным бислоем, в который встроены различные белковые молекулы, выполняющие роль специализированных рецепторов, ионных каналов, устройств, которые активно переносят или удаляют различные химические вещества, межклеточных контактов и т. п. В здоровых клетках эукариотов фосфолипиды в мембране распределены асимметрично: наружная поверхность состоит из сфингомиелина и фосфатидилхолина, внутренняя — из фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина. Поддержание такой асимметрии нуждается в затратах энергии. Поэтому в случае повреждения клетки, ее инфицирования, энергетического голодания происходит обогащение наружной поверхности мембраны несвойственными ей фосфолипидами, что становится сигналом для других клеток и ферментов о повреждении клетки с соответствующей реакцией на это. Наибольшую роль играет растворимая форма фосфолипазы A_2 , которая расщепляет арахидоновую кислоту и создает лизоформы из вышеназванных фосфолипидов. Арахидоновая кислота является лимитирующим звеном для создания таких медиаторов воспаления, как эйкозаноиды, а к лизоформам в мембране присоединяются защитные молекулы — пентраксины (С-реактивный протеин (СРП), предшественники амилоидных белков) — с последующей активацией системы комплемента по классическому пути и разрушением клетки.

Строение мембраны способствует сохранению особенностей внутренней среды клетки, ее отличий от внешней среды. Это обеспечивается выборочной проницаемостью клеточной мембраны, существованием в ней механизмов активного транспорта. Их нарушение в результате прямого повреждения, например, тетродотоксином, убаином, тетраэтиламмонием, или в случае недостаточного энергетического обеспечения соответствующих “насосов” приводит к нарушению электролитного состава клетки, изменению в ней метаболизма, нарушению специфических функций — сокращения, проведения импульса возбуждения и т. п. Нарушение клеточных ионных каналов (кальциевых, натриевых, калиевых и хлорных) у человека также может быть генетически обусловлено мутацией генов, отвечающих за структуру этих каналов. Так называемые каналопатии служат причиной наследственных болезней нервной, мышечной, пищеварительной систем. Избыточное поступление внутрь клетки воды может привести к ее разрыву — цитолизу — вследствие перфорации мембраны при активации комплемента или атаки цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров.

В клеточную мембрану встроено множество рецепторов — структур, которые в случае объединения с соответствующими специфическими сигнальными молекулами (лигандами) передают сигнал внутрь клетки. Это происходит с помощью различных регуляторных каскадов, состоящих из ферментативно активных молекул, которые последовательно активируются и в конечном итоге способствуют реализации различных клеточных программ, таких как рост и пролиферация, дифференцировка, подвижность, старение, гибель клетки. Регуляторные каскады достаточно многочисленны, но их количество до конца еще не определено. Система рецепторов и объединенных с ними регуляторных каскадов существует и внутри клетки; они создают определенную регуляторную сеть с пунктами концентрации, распределения и выбора дальнейшего пути сигнала в зависимости от функционального состояния клетки, этапа ее развития, одновременного действия сигналов из других рецепторов. Результатом этого может быть торможение или усиление сигнала, направление его по другому регуляторному пути. Как рецепторный аппарат, так и пути передачи сигнала через регуляторные каскады, например к ядру, могут нарушаться в результате генетического дефекта, который возникает как врожденный порок на уровне организма или вследствие соматической мутации в определенном типе клеток. Указанные механизмы могут повреждаться инфекционными агентами, токсинами, а также изменяться в процессе старения. Завершающим этапом этого может быть нарушение функций клетки, процессов ее пролиферации и дифференцировки.

На поверхности клеток также расположены молекулы, играющие важную роль в процессах межклеточного взаимодействия. К ним могут относиться белки клеточной адгезии, антигены тканевой совместимости, тканевоспецифические, дифференцирующие антигены и т. п. Изменения в составе этих молекул обуславливают нарушение межклеточных взаимодействий и могут стать причиной включения соответствующих механизмов элиминации таких клеток, ведь они представляют определенную опасность для целостности организма как резервуар инфекции, особенно вирусной, или как потенциальные инициаторы опухолевого роста.

Нарушение энергетического обеспечения клетки

Источником энергии в клетке служат продукты питания, после расщепления которых до конечных веществ выделяется энергия. Главным местом образования энергии являются митохондрии, в которых вещества окисляются с помощью ферментов дыхательной цепи. Окисление — основной поставщик энергии, поскольку в результате гликолиза из такого же количества субстратов окисления (глюкозы) высвобождается, по сравнению с окислением, не больше 5 % энергии. Около 60 % энергии, высвобождаемой при окислении, аккумулируется путем окислительного фосфорилирования в макроэргических фосфатах (АТФ, креатинфосфат), остальное ее количество рассеивается в виде тепла. В дальнейшем макроэргические фосфаты используются клеткой для таких процессов, как работа насосов, синтез, деление, движение, секреция и др. Выделяют три механизма, повреждение которых может вызвать нарушение обеспечения клетки энергией: первый — механизм синтеза ферментов энергетического обмена, второй — механизм окислительного фосфорилирования, третий — механизм использования энергии.

Нарушение электронного транспорта в дыхательной цепи митохондрий или разобщение окисления и фосфорилирования АДФ при потере протонного потенциала — движущей силы генерации АТФ, приводит к ослаблению окислительного фосфорилирования таким образом, что большая часть энергии рассеивается в виде тепла и уменьшается количество макроэргических соединений. Разобщение окисления и фосфорилирования под влиянием адреналина используется клетками гомойотермных организмов для повышения теплопродукции при поддержании постоянной температуры тела во время охлаждения или ее повышении при лихорадке. Значительные изменения в структуре митохондрий и энергетическом метаболизме наблюдаются при тиреотоксикозе. Эти изменения вначале обратимы, но после определенной черты становятся необратимыми: митохондрии фрагментируются, распадаются или набухают, теряют кристы, превращаясь в вакуоли, и в конце концов накапливают такие вещества, как гиалин, ферритин, кальций, липофусцин. У больных цингой происходит слияние митохондрий с образованием хондриосфер, возможно, вследствие повреждения мембран пероксидными соединениями. Значительные повреждения митохондрий возникают под действием ионизирующего излучения, в ходе преобразования нормальной клетки в злокачественную.

Митохондрии являются мощным депо ионов кальция, где его концентрация на несколько порядков превышает таковую в цитоплазме. При повреждении митохондрий кальций выходит в цитоплазму, обуславливая активизацию протеиназ с повреждением внутриклеточных структур и нарушением функций соответствующей клетки, например, кальциевые контрактуры или даже “кальциевую смерть” в нейронах. В результате нарушения функциональной способности митохондрий резко увеличивается образование свободнорадикальных пероксидных соединений, которые имеют очень высокую реакционную способность и поэтому повреждают важные компоненты клетки — нуклеиновые кислоты, белки и липиды. Это явление наблюдается при так называемом оксидационном стрессе и может иметь отрицательные последствия для существования клетки. Так, повреждение наружной мембраны митохондрии сопровождается выходом в цитоплазму веществ, содержащихся в межмембранном пространстве, прежде всего цитохрома С и некоторых других БАВ, которые запускают цепные реакции, являющиеся причиной запрограммированной гибели клетки — апоптоза. Повреждая ДНК митохондрий, свободнорадикальные реакции искажают генетическую информацию, необходимую для образования некоторых ферментов дыхательной цепи, которые продуцируются именно в митохондриях. Это приводит к еще большему нарушению окислительных процессов. В целом собственный генетический аппарат митохондрий по сравнению с генетическим аппаратом ядра хуже защищен от вредных влияний, способных изменять закодированную в нем генетическую информацию. Как результат — возникает нарушение функций митохондрий на протяжении жизни, например, в процессе старения, при злокачественной трансформации клетки, а также на фоне наследственных митохондриальных болезней, связанных с мутацией ДНК митохондрий в яйцеклетке. В настоящее время описаны свыше 50 митохондриальных мутаций, вызывающих наследственные дегенеративные болезни нервной и мышечной систем. Они передаются ребенку исключительно от матери, так как митохондрии сперматозоида не входят в состав зиготы и, соответственно, нового организма.

Нарушение сохранения и передачи генетической информации

Ядро клетки содержит большую часть генетической информации и тем самым обеспечивает ее нормальное функционирование. С помощью выборочной экспрессии генов оно координирует работу клетки в интерфазе, сохраняет генетическую информацию, воссоздает и передает генетический материал в процессе деления клеток. В ядре происходят репликация ДНК и транскрипция РНК. Различные патогенные факторы, такие как ультрафиолетовое и ионизирующее излучение, свободнорадикальное окисление, химические вещества, вирусы, способны повреждать ДНК. Подсчитано, что каждая клетка теплокровного животного за 1 сут. теряет более 10 000 оснований. Сюда следует добавить нарушения при копировании во время деления. При сохранении этих повреждений клетка была бы не способна выжить. Защита заключается в существовании мощных систем репарации, таких как ультрафиолетовая эндонуклеаза, система репаративной репликации и рекомбинационного восстановления, которые замещают нарушения ДНК. Генетические дефекты в репаративных системах вызывают развитие болезней, обусловленных повышенной чувствительностью к факторам, повреждающим ДНК. Это пигментная ксеродерма, а также некоторые синдромы ускоренного старения, сопровождающиеся повышенной склонностью к возникновению злокачественных опухолей.

Система регуляции процессов репликации ДНК, транскрипции информационной РНК (иРНК), трансляции генетической информации из нуклеиновых кислот в структуру белков довольно сложная и многоуровневая. Кроме регуляторных каскадов, запускающих действие факторов транскрипции общим количеством свыше 3000, которые активируют определенные гены, существует еще многоуровневая регуляторная система, опосредованная малыми молекулами РНК (интерферирующие РНК; РНКи). Геном человека, который состоит приблизительно из 3 млрд пуриновых и пиримидиновых оснований, содержит лишь 2 % структурных генов, отвечающих за синтез белков. Остальные обеспечивают синтез регуляторных РНК, которые одновременно с факторами транскрипции активируют или блокируют работу структурных генов на уровне ДНК в хромосомах или влияют на процессы трансляции матричной РНК (мРНК) при образовании молекулы полипептида в цитоплазме. Нарушение генетической информации может происходить как на уровне структурных генов, так и регуляторной части ДНК с соответствующими проявлениями в виде разнообразных наследственных заболеваний.

В последнее время большое внимание привлекают изменения в генетическом материале, которые происходят в процессе индивидуального развития организма и связаны с торможением или активацией определенных участков ДНК и хромосом вследствие их метилирования, ацетилирования и фосфорилирования. Эти изменения сохраняются длительно, иногда — на протяжении всей жизни организма от эмбриогенеза до старости, и получили название *эпигеномной наследственности*.

Размножению клеток с измененной генетической информацией препятствуют также системы (факторы) контроля митотического цикла. Они взаимодействуют с циклинзависимыми протеинкиназами и их каталитическими субъединицами — циклинами — и блокируют прохождение клеткой полного митотического

цикла, останавливая деление на границе между пресинтетической и синтетической фазами (блок G_1/S) вплоть до завершения репарации ДНК, а в случае ее невозможности — инициируют запрограммированную смерть клетки. К таким факторам относится ген p53, мутация которого служит причиной потери контроля над пролиферацией трансформированных клеток; она наблюдается почти в 50 % случаев рака у человека. Второй контрольный пункт прохождения митотического цикла находится на границе G_2/M . Здесь контролируется правильность распределения хромосомного материала между дочерними клетками в митозе или мейозе с помощью комплекса механизмов, контролирующих клеточное веретено, центр и центромеры (кинетохоры). Неэффективность этих механизмов приводит к нарушению распределения хромосом или их частей, что проявляется отсутствием какой-либо хромосомы в одной из дочерних клеток (анеуплоидия), наличием лишней хромосомы (полиплоидия), отрывом части хромосомы (делеция) и переносом ее на другую хромосому (транслокация). Такие процессы очень часто наблюдаются при размножении злокачественно перерожденных и трансформированных клеток. Если же это происходит во время мейоза с половыми клетками, то приводит или к гибели плода на раннем этапе эмбрионального развития, или к рождению организма с хромосомной болезнью (см. главу IV “Роль наследственности, конституции и возрастных изменений в патологии”).

Неконтролируемое размножение клеток во время роста опухолей возникает как результат мутации в генах, которые контролируют пролиферацию клеток и получили название *онкогенов*. Среди более 70 известных в настоящее время онкогенов большая часть относится к компонентам регуляции роста клетки, часть представлена факторами транскрипции, регулирующими активность генов, а также факторами, которые тормозят деление и рост клеток. Еще одним фактором, ограничивающим чрезмерную экспансию (распространение) пролиферирующих клеток, является укорочение концов хромосом — теломер, которые не способны в результате сугубо стерического взаимодействия полностью реплицироваться, поэтому после каждого деления клетки теломеры укорачиваются на определенную часть оснований. Таким образом, пролиферирующие клетки взрослого организма после определенного количества делений (обычно от 20 до 100 в зависимости от вида организма и его возраста) исчерпывают длину теломеры и дальнейшая репликация хромосом прекращается. Это явление не возникает в сперматозоидном эпителии, энтероцитах и эмбриональных клетках благодаря наличию фермента теломеразы, восстанавливающей длину теломер после каждого деления. В большинстве клеток взрослых организмов теломераза заблокирована, но, к сожалению, она активирована в клетках опухолей.

Связь между ядром и цитоплазмой, транспорт веществ в обоих направлениях осуществляются через поры в ядерной мембране при участии специальных транспортных систем с потреблением энергии. Таким образом транспортируются к ядру энергетические и пластические вещества, сигнальные молекулы (факторы транскрипции). Обратный поток выносит в цитоплазму молекулы иРНК и транспортной РНК (тРНК), рибосомы, необходимые для синтеза белка в клетке. Этот же путь транспорта веществ присущ и вирусам, в частности таким, как ВИЧ. Они переносят свой генетический материал в ядро клетки-хозяина с дальнейшим включением его в геном хозяина и переносом новообразованной вирусной РНК в цитоплазму для дальнейшего синтеза белков новых вирусных частичек.

Нарушение процессов синтеза

Процессы синтеза белков происходят в цистернах эндоплазматической сети, тесно связанных с порами в ядерной мембране, через которые в эндоплазматическую сеть поступают рибосомы, тРНК и иРНК. Здесь осуществляется синтез полипептидных цепочек, которые в дальнейшем приобретают свой окончательный вид в агранулярной эндоплазматической сети и пластинчатом комплексе (комплексе Гольджи), где подвергаются посттрансляционной модификации и соединению с молекулами углеводов и липидов. Новообразованные белковые молекулы не остаются на месте синтеза, а с помощью сложного регулируемого процесса, который носит название *протеинкинезиса*, активно переносятся к той изолированной части клетки, где они будут выполнять предназначенную им функцию. При этом очень важным этапом является структурирование перенесенной молекулы в соответствующую пространственную конфигурацию, способную выполнять присущую ей функцию. Такое структурирование происходит с помощью специальных ферментов или на матрице специализированных белковых молекул — шаперонов, которые помогают белковой молекуле, новообразованной или измененной вследствие внешнего влияния, приобрести правильную трехмерную структуру. В случае неблагоприятного влияния на клетку, когда возникает вероятность нарушения структуры белковых молекул (например, при повышении температуры тела, инфекционном процессе, интоксикации) концентрация шаперонов в клетке резко увеличивается. Поэтому такие молекулы получили еще название *стресс-белков*, или *белков теплового шока*. Нарушение структурирования белковой молекулы приводит к образованию химически инертных конгломератов, которые откладываются в клетке или вне ее при амилоидозе, болезни Альцгеймера и др. Иногда матрицей может служить предварительно структурированная аналогичная молекула, и в данном случае, если первичное структурирование произошло неправильно, все последующие молекулы также будут дефектными. Эта ситуация возникает при так называемых прионовых болезнях (скрепи у овец, бешенство коров, куру, болезнь Крейтцфельдта—Якоба у человека), когда дефект одного из мембранных белков нервной клетки обуславливает последующее скопление инертных масс внутри клетки и нарушение ее жизнедеятельности.

Нарушение процессов синтеза в клетке может происходить на различных его этапах: транскрипция РНК в ядре, трансляция полипептидов в рибосомах, посттрансляционная модификация, гиперметилование и гликозилирование белковой молекулы, транспорт и распределение белков в клетке и выведение их наружу. При этом можно наблюдать увеличение или уменьшение количества рибосом, распад полирибосом, расширение цистерн гранулярной эндоплазматической сети, потерю ею рибосом, образование везикул и вакуолей. Так, при отравлении бледной поганкой повреждается фермент РНК-полимераза, что нарушает транскрипцию. Дифтерийный токсин, инактивируя фактор элонгации, нарушает процессы трансляции, обуславливая повреждение миокарда. Причиной нарушения синтеза некоторых специфических белковых молекул могут служить инфекционные агенты. Например, герпесвирусы тормозят синтез и экспрессию молекул антигенов ГКГС, что позволяет им частично избежать иммунного контроля, бактерии чумы — синтез медиаторов острого воспаления. Появление необычных белков может приостанавливать их дальнейший распад и приводить к накоплению инертного или даже токсичного материала. Этому в определенной мере может способствовать и нарушение процессов распада.

Нарушение процессов распада

Одновременно с синтезом белка в клетке непрерывно происходит его распад. В нормальных условиях это имеет важное регуляторное и формообразующее значение, например, во время активации неактивных форм ферментов, белковых гормонов, белков митотического цикла. Нормальные рост и развитие клетки нуждаются в тонко контролируемом балансе между синтезом и деградацией белков и органелл. Однако в процессе синтеза белков вследствие ошибок в работе синтезирующего аппарата, аномального структурирования белковой молекулы, ее повреждения химическими и бактериальными агентами постоянно образуется довольно большое количество дефектных молекул. По некоторым оценкам, их доля составляет около трети всех синтезированных белков.

Клетки млекопитающих имеют несколько главных *путей разрушения белков*: через лизосомальные протеазы (пентидгидролазы), кальцийзависимые протеиназы (эндопептидазы) и систему протеасом. Кроме того, есть еще и специализированные протеиназы, например каспазы. Основной органеллой, в которой происходит деградация веществ в эукариотических клетках, является лизосома, содержащая многочисленные гидролитические ферменты. Вследствие процессов эндоцитоза и различных типов аутофагии в лизосомах и фаголизосомах разрушаются как дефектные белковые молекулы, так и целые органеллы: поврежденные митохондрии, участки плазматической мембраны, некоторые экстрацеллюлярные белки, содержимое секреторных гранул.

Важным механизмом деградации белков является протеасома — мультикаталитическая протеиназная структура сложного строения, локализирующаяся в цитозоле, ядре, эндоплазматической сети и на мембране клетки. Эта ферментная система отвечает за разрушение поврежденных белков, а также здоровых белков, которые должны быть удалены для нормального функционирования клетки. При этом белки, подлежащие разрушению, предварительно соединяются со специфическим полипептидом убиквитином. Однако частично в протеасомах могут разрушаться и неубиквитинированные белки. Распад белковой молекулы в протеасомах до коротких полипептидов (процессинг) с последующей их презентацией совместно с молекулами ГКГС I типа является важным звеном в осуществлении иммунного контроля антигенного гомеостаза организма. При ослаблении функции протеасом происходит аккумуляция поврежденных и ненужных белков, сопровождающая старение клетки. Нарушение деградации циклинзависимых белков приводит к нарушению клеточного деления, деградации секреторных белков — к развитию цистозифброза. И наоборот, повышение функции протеасом сопровождается истощением организма (СПИД, рак).

При генетически обусловленных нарушениях деградации белков организм нежизнеспособен и гибнет на ранних стадиях эмбриогенеза. Если же нарушается распад жиров или углеводов, то возникают болезни накопления (тезауризмозы). При этом внутри клетки накапливается избыточное количество определенных веществ или продуктов их неполного распада — липидов, полисахаридов, что существенно повреждает функцию клетки. Чаще всего это наблюдается в эпителиоцитах печени (гепатоцитах), нейронах, фибробластах и макрофагоцитах.

Приобретенные нарушения процессов распада веществ могут возникать как результат патологических процессов (например, белковой, жировой, углеводной

и пигментной дистрофии) и сопровождаться образованием непривычных веществ. Нарушения в системе лизосомного протеолиза приводят к снижению адаптации при голодании или повышенной нагрузке, к возникновению некоторых эндокринных дисфункций — снижению уровня инсулина, тиреоглобулина, цитокинов и их рецепторов. Нарушения деградации белков замедляют скорость заживления ран, обуславливают развитие атеросклероза, влияют на иммунный ответ. При гипоксии, изменении внутриклеточного рН, лучевом поражении, характеризующихся усиленной пероксидацией мембранных липидов, а также под влиянием лизосомотропных веществ — эндотоксинов бактерий, метаболитов токсических грибов (спорофузарин), кристаллов оксида кремния — изменяется стабильность мембраны лизосом, в цитоплазму высвобождаются активированные лизосомальные ферменты, что вызывает разрушение структур клетки и ее гибель.

ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТКИ И ЕЕ ГИБЕЛЬ

Изменения в работе любой органеллы или функции клетки не остаются изолированными; обычно они обуславливают ряд последовательных процессов, которые служат причиной нарушений функционирования всей клетки. Тем не менее эти изменения не ограничиваются лишь возникновением нарушений. На уровне клетки включаются механизмы ее защиты от патогенного влияния, компенсации и восстановления повреждений, приспособления к измененным условиям существования. Так, в ответ на гипоксию происходят адаптационные изменения в процессе метаболизма — переключение с окисления на гликолиз. Проникновение в клетку вирусов стимулирует выработку интерферонов и других веществ, которые тормозят размножение вирусных частичек, разрушают инородные нуклеиновые кислоты. Повышение нагрузки обуславливает гиперплазию и гипертрофию определенных органелл, гибель участка цитоплазмы сопровождается ее эндоцитозом и перевариванием или отторжением с последующей регенерацией утраченных структур. Следовательно, такие основные признаки патологического процесса, как повреждение и защита, нарушение и компенсация, могут проявляться уже на клеточном уровне. Однако если патогенное влияние превышает компенсаторные возможности поврежденной клетки или если при некоторых специфических обстоятельствах дальнейшее ее существование нецелесообразно либо угрожает целостности организма, клетка гибнет.

Различают два типа гибели клетки: 1) *некроз*, возникающий в результате повреждения клетки под действием физических, химических или биологических факторов, интенсивность которых превышает защитную способность клетки; 2) *запрограммированная гибель клетки* в виде апоптоза (от греч. *αποπτῶσις* — опадение листы) или аутофагии, когда клетка гибнет активно после поступления специфического сигнала и включения предсуществующих (запрограммированных) исполняющих механизмов.

Некротическая гибель клетки возникает под влиянием внешних повреждающих факторов, которые могут специфически взаимодействовать с определенными структурами или процессами в клетке. Так, мембраны повреждаются под действием липотропных факторов, токсинов микроорганизма, змеиного яда, активированного комплемента, оксидативного стресса. Повреждение мембраны обус-

ловливает исчезновение выборочной проницаемости, потерю внутриклеточного калия, обогащение клетки натрием, кальцием, хлоридами. Это сопровождается нарушением метаболических процессов, накоплением в клетке воды (отек), увеличением ее объема, разрывом клеточной оболочки, цитолизом. Функция генетического аппарата повреждается в результате действия ионизирующего излучения, некоторых антибиотиков, аналогов нуклеиновых кислот, вирусов. Специфическому повреждению также могут подвергаться и другие органоиды — лизосомы, митохондрии, о чем шла речь ранее. При этом наблюдается повышение интенсивности ПОЛ вследствие чрезмерного образования первичных свободных радикалов или нарушения функционирования антиоксидантных систем, активации мембранных фосфолипаз. Нарушается деятельность ионных каналов, в частности кальциевых насосов, что приводит к повышению концентрации ионов кальция в цитоплазме, изменению многих функций. Накопление ионов водорода обуславливает развитие внутриклеточного ацидоза. Нарушаются выработка энергии митохондриями и ее использование для специфических функций. Разрушение оболочки лизосом с высвобождением активированных литических ферментов приводит к аутолизу клетки. При такой “насильственной” гибели клетки в окружающую ее среду высвобождается множество БАВ (эйкозаноидов, цитокинов, кининов), которые сигнализируют об опасности в организме и активируют деятельность защитных механизмов (например, фагоцитов), обуславливая развитие воспаления.

Существует и другой механизм смерти клетки — это запрограммированная ее гибель в виде апоптоза и аутофагии. У всех клеток, имеющих ядро, есть и механизм самоубийства. В отличие от некроза при апоптозе не происходит такая активация фагоцитов и клеток иммунной системы, которая могла бы послужить причиной воспалительной реакции или иммунного ответа. Апоптоз играет важную роль в нормальной жизнедеятельности организма, принимает участие в его образовании, регулируя количественный и качественный состав клеток, удаляя нежизнеспособные или потенциально опасные клетки. Процесс апоптоза можно запустить с помощью нескольких специфических сигналов, поступающих извне в виде таких молекул, как фактор некроза опухолей (ФНО) и некоторых других цитокинов, которые соединяются со специальными рецепторами на поверхности клетки. Вынудить клетку к самоубийству могут также специализированные лимфоциты — натуральные киллеры или иммунные цитотоксические лимфоциты. Они впрыскивают в клетку-мишень гранулы с ферментами, которые начинают апоптоз.

Инициировать апоптоз внутри клетки способны факторы, содержащиеся между наружной и внутренней мембранами митохондрий, в частности цитохром С, другие факторы, которые индуцируют апоптоз и выделяются в цитоплазму после повреждения митохондрии, а также нарушение клеточного цикла, наблюдаемое при повреждении молекулы ДНК и включения системы, контролирующей клеточный цикл (например, белок р53). При этом последовательно активируется сложная ферментативная система — каспазный каскад, что в конечном итоге способствует активации ядерных эндонуклеаз, быстрой фрагментации ДНК, разрушению многих важных ферментов синтеза, активации литических ферментов, перемещению в наружный слой липидной мембраны фосфатидилсерина, обуславливая не только почти мгновенное прекращение всех процессов жизнедеятельности.

тельности клетки, но и быстрое ее поглощение макрофагами с последующим перевариванием внутри этих клеток.

Одной из разновидностей запрограммированной гибели клетки является аутофагия — контролируемая деградация цитоплазматических белков, органелл и самих клеток посредством активации лизосомального аппарата. Она возникает в условиях голодания (пищевой депривации) как форма компенсации, направленная на выживание клетки и организма в целом, а также в результате действия разнообразных патогенных факторов (антибиотик рапамицин, герпесвирусы, внутриклеточные паразиты) и при реперфузии после ишемии миокарда.

Таким образом, клетка, “обреченная” на гибель, довольно быстро и эффективно удаляется из организма. Это играет важную роль при ее злокачественной трансформации или инфицировании вирусами, что в большинстве случаев предотвращает их репликацию. Запрограммированная гибель клетки — тонко отрегулированный процесс, в распоряжении которого кроме проапоптотных сигналов имеется еще и мощная антиапоптотная система, и поэтому окончательное “решение судьбы” клетки зависит от многих совокупно действующих факторов.

Активация апоптоза наблюдается после ионизирующего облучения, гипоксии, под действием продуктов жизнедеятельности бактерий (например, суперантигенов стафилококков или ВИЧ, которые вызывают апоптоз в иммунокомпетентных клетках и тем самым обезоруживают организм) и т. п. Однако иногда апоптоз может тормозиться. Например, некоторые вирусы способны блокировать апоптоз в инфицированных клетках, обеспечивая тем самым условия для своей репликации. Инактивация проапоптотного сигнала в результате соматической мутации гена белка p53 или нерегулированная активация антиапоптотного сигнала (гена Bcl-2) наблюдается в большинстве злокачественных клеток.

Следует отметить, что длительное неиспользование какой-либо группы клеток обуславливает уменьшение их количества посредством апоптоза (“смерть вследствие пренебрежения”), и наоборот, функциональная нагрузка способствует их сохранению. Правило “употребляй, иначе потеряешь” касается многих функционирующих клеточных систем, в том числе и клеток иммунной системы и головного мозга.

НАРУШЕНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА

Нарушение регуляции обмена веществ. Обмен веществ, или метаболизм, в организме определяется наследственными факторами и регулируется эндокринной и вегетативной нервной системами. Согласно этому и нарушения обмена веществ могут носить наследственный характер или возникать вследствие нарушения функции регулирующих систем.

Ведущая роль в осуществлении внутриклеточной саморегуляции принадлежит генетической информации. Большинство наследственных дефектов обмена веществ обусловлено мутацией генов, кодирующих синтез ферментов (наследственные ферментопатии).

Для координации метаболических реакций в клетке требуется постоянное поступление информации, которую обеспечивают медиаторы нервной системы и гормоны. Для восприятия информации клетки имеют специфические рецепторы. Нарушение рецепторного механизма также может быть одной из причин развития патологических процессов (например, при сахарном и несахарном диабете).

Кроме внутриклеточных механизмов организм имеет и более сложные нервно-эндокринные механизмы саморегуляции.

Нарушение обмена веществ на высшем уровне биологической организации — уровне органов и организма — в значительной мере зависит от состояния нейроэндокринной регуляции. Так, эмоциональное возбуждение сопровождается изменением регуляции теплопродукции, углеводного обмена и др.

Нарушение энергетического обмена лежит в основе большинства функциональных и органических нарушений органов и тканей. Оно может возникать на всех этапах энергетических преобразований в результате отсутствия или дефицита энергетического субстрата, изменения количества или активности ферментов, в связи с генетическими дефектами, влиянием ингибиторов ферментов эндо- и экзогенного происхождения, недостаточным поступлением в организм незаменимых аминокислот, жирных кислот, витаминов, микроэлементов и других веществ, которые принимают участие в метаболических процессах, или вследствие повреждения регуляторных систем.

Нормальный энергетический обмен обуславливается динамическим взаимодействием процессов катаболизма и анаболизма.

Катаболизм может происходить вне клетки (с помощью пищеварительных ферментов) и внутри нее (при участии лизосомальных гидролаз).

С энергетической точки зрения наиболее эффективно окисление продуктов обмена в ЦТК (цикле Кребса), менее эффективен — гликолиз.

При нарушении катаболических процессов прежде всего угнетается синтез АТФ, а также поступление субстратов, необходимых для биосинтеза (анаболизма). Нарушение анаболических процессов приводит к нарушению образования функционально важных соединений (ферментов, гормонов), необходимых для катаболизма. Наиболее выраженные изменения анаболизма наблюдаются при на-

рушении системы биологического окисления или механизмов связи дыхания и окислительного фосфорилирования. Приблизительно на 2/3 уменьшается выработка энергии в случае блокировки ЦТК (угнетение фермента цитратсинтетазы, дефицит пантотеновой кислоты, гипоксия).

В свою очередь нарушение гликолитических процессов отрицательно сказывается на возможности организма адаптироваться к гипоксии.

Взаимосвязь дыхания и фосфорилирования в клетках — регулируемый процесс, который зависит от состояния митохондрий.

В некоторых случаях, особенно связанных с необходимостью поддержания постоянной температуры тела (например, в условиях холода), организм срочно мобилизует теплопродукцию. Это происходит посредством разобщения процессов окисления и фосфорилирования и усиления свободного окисления; к факторам разобщения относятся адреналин, паратирин, прогестерон, соматотропин, вазопрессин, динитрофенол, урамицидин и др. При разобщении энергетический обмен клетки направляется в сторону усиленного образования тепла (первично рассеянное тепло) посредством временного торможения синтеза АТФ, ослабления специфических функций клетки и снижения интенсивности пластических процессов.

Большой интерес представляют данные о влиянии на энергетический обмен бактериальной интоксикации. Результаты исследований доказали, что дифтерийному токсину, живым и убитым культурам золотистого стафилококка свойственно разобщающее действие.

Калоригенный эффект тироксина, который раньше связывали с разобщением окисления и фосфорилирования, в настоящее время объясняют активацией окислительных ферментов, а также усилением работы Na^+, K^+ -АТФазы.

Окислительное фосфорилирование значительно нарушается при авитаминозе, особенно группы В, поскольку витамины этой группы входят в состав коферментов ЦТК и вовлечены в перенос электронов в дыхательной цепи.

При гиповитаминозе B_1 (болезнь бери-бери) нарушается цикл Кребса и тем самым уменьшается количество субстратного материала для дыхательной цепи. Судороги и психозы являются клиническими симптомами нарушения биологического окисления в головном мозге. Изменения в дыхательной цепи, связанные с отсутствием никотинамидных и флавиновых дегидрогеназ, характерны для гиповитаминозов РР (пеллагра) и B_2 (арибофлавиноз).

О состоянии энергетического обмена каждого индивидуума можно узнать, измерив его *основной обмен* — *лабораторный показатель, отображающий наименьшее количество энергии, которую потребляет и высвобождает в виде тепла человек для поддержания базовых висцеральных процессов, обеспечивающих его жизнедеятельность.*

Основной обмен измеряется в стандартных условиях:

- через 14 ч после последнего потребления пищи;
- утром после пробуждения в положении пациента лежа;
- под одеялом в условиях температурного комфорта (18—21 °С);
- в состоянии полного физического и психологического покоя.

В этих условиях большая часть энергии тратится на работу ионных насосов, которая обеспечивает функционирование прежде всего нервной и сердечно-сосудистой систем. Для взрослого мужчины со средней массой тела основной обмен составляет приблизительно 1785 ккал/сут., а для женщины — 1679 ккал/сут., что

свидетельствует о большей эффективности энергетических процессов женского организма. Основной обмен также зависит от удельной поверхности и температуры тела, возраста, состояния гормональной и нервной систем и в целом состояния здоровья, в том числе наличия инфекционных заболеваний.

Чем больше размеры живого организма, тем меньше отношение поверхности его тела к массе и меньше показатель основного обмена, если рассчитывать его на 1 кг массы тела. При расчете основного обмена на 1 м² поверхности тела разница оказывается не очень значительной. Повышение температуры тела на 1 °С по правилу Р.М. Рассела увеличивает основной обмен на 13 %.

Изменения основного обмена, как правило, свидетельствуют о наличии заболевания. Особенно четко это проявляется в условиях патологии, которая нарушает нейрогормональную регуляцию обмена. Так, при прогрессирующем параличе, старческом слабоумии основной обмен несколько снижается. Более выраженные нарушения наблюдаются при поражении вегетативных центров гипоталамуса (гипоталамический синдром Пейджа, опухоли, кровоизлияние в головной мозг).

Наибольшее влияние на основной обмен оказывают гормоны. Повышают его (посредством описанных выше механизмов) тироксин, трийодтиронин, кортикотропин, глюкокортикоиды, соматотропин, прогестерон, тестостерон, катехоламины. Снижают основной обмен инсулин за счет увеличения части энергии, запасаемой в виде АТФ, а также соматостатин и опиоиды, которые тормозят обменные процессы. Возрастные изменения основного обмена в значительной мере зависят от нарушений гормонального фона.

Увеличение основного обмена на 20 % и более является важным диагностическим признаком тиреотоксикоза, а его уменьшение свидетельствует о гипофункции щитовидной железы.

Половые стероидные гормоны и глюкокортикоиды также активируют свободное окисление, а вместе с альдостероном — натриевые каналы и тем самым опосредованно усиливают работу Na⁺,K⁺-АТФазы, что способствует использованию энергии АТФ и высвобождению части ее в виде тепла (вторично рассеянное тепло). При гипофункции гипофиза, надпочечников и половых желез (гипофизэктомия, негормональные опухоли, кровоизлияния, болезнь Аддисона, кастрация, недоразвитие, климакс) интенсивность энергетических процессов снижается, что нередко сопровождается ожирением и снижением температуры тела.

Повышение основного обмена наблюдается при усилении работы сердца и органов дыхания. В начальной стадии сердечной недостаточности оно составляет 30—50 %. В патогенезе этого явления важную роль играет гипоксия, которая обуславливает компенсаторное усиление функций органов дыхания и кровообращения. Молочная кислота, образующаяся при этом, частично окисляется с дополнительными затратами кислорода. Гиперкапния также возбуждает дыхание и усиливает работу сердца с повышением основного обмена. При лихорадке его повышение объясняют разобщением окисления и фосфорилирования под влиянием адреналина, а также усилением обменных процессов и функций сердечно-сосудистой системы и системы внешнего дыхания в результате повышения температуры тела.

Возбудители инфекций и их токсины прямо или с помощью цитокинов разобщают окисление и фосфорилирование и повышают основной обмен. Такое же влияние цитокинов наблюдается при многих заболеваниях, сопровождающихся воспалением, гипоксией, лихорадкой, образованием опухолей.

НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ

Углеводный обмен — совокупность процессов потребления, преобразования, новообразования и утилизации углеводов, основным назначением которого является поддержание постоянной концентрации глюкозы в крови в пределах 3,9—6,1 ммоль/л.

Это необходимо для нормального функционирования нейронов головного мозга; в нормальных условиях в качестве энергетического субстрата они могут использовать только глюкозу, которую не способны ни депонировать, ни образовывать в процессе глюконеогенеза.

В условиях нормального питания углеводы составляют 3/4 рациона и обеспечивают 50 % энергетических потребностей организма. Среди потребляемых углеводов количество моно- и дисахаридов не должно превышать 25 %, остальное составляют полисахариды. Избыток моно- и дисахаридов вызывает ожирение, развитие атеросклероза и обуславливает манифестацию сахарного диабета.

Углеводы не являются незаменимыми веществами, но в процессе глюконеогенеза, активируемого при снижении уровня глюкозы в крови, разрушаются белки и образуется большое количество токсических веществ, для обезвреживания и выведения которых необходимы энергия и нормальное функционирование печени и почек.

Полисахариды *крахмал* и *гликоген* расщепляются ферментом амилазой до глюкозы и мальтозы в полости рта и тонкой кишке. Дисахариды *сахароза*, *лактоза*, *мальтоза* расщепляются в тонкой кишке. Сахароза расщепляется с помощью сахаразы на глюкозу и фруктозу, лактоза (молочный сахар) — на глюкозу и галактозу под воздействием лактазы, мальтоза — на две молекулы глюкозы с помощью мальтазы.

Молекулы глюкозы и других моносахаридов не способны свободно проходить через липидный барьер мембран. Для их транспорта необходимы специальные белки-переносчики, содержащие 492—524 аминокислоты, которые в форме зигзага 12 раз проникают через мембрану.

Клетки тонкой кишки и нефронов на апикальной мембране содержат натрийзависимый котранспортер моносахаридов (симпорт). Он транспортирует глюкозу, фруктозу или галактозу с помощью механизма вторично активного транспорта, т. е. против градиента концентрации, вместе с ионами натрия, переносимыми по градиенту концентрации, который образуется вследствие работы Na^+, K^+ -АТФазы на базальной мембране этих клеток. Транспорт натрия по градиенту концентрации, созданному благодаря энергии АТФ, обуславливает перенос через клеточную мембрану моносахаридов, даже в случае их очень низкой концентрации в пищеварительном канале или первичной моче.

Другие переносчики глюкозы, фруктозы и, вероятно, галактозы обозначаются как ГЛЮТ (глюкозные транспортеры) и обеспечивают облегченную диффузию моносахаридов через клеточную мембрану по градиенту концентрации:

- ГЛЮТ-1 в большом количестве содержится в эндотелии сосудов головного мозга и в меньшем — в других органах и тканях;
- ГЛЮТ-2 определяется в клетках органов, способных не только всасывать, но и высвободить глюкозу в кровь (энтероциты тонкой кишки, гепатоциты и нефроциты). В условиях ацидоза почки выделяют больше глюкозы, чем печень. В В-клетках островков поджелудочной железы, или островков Лангерганса (β -эндокриноцитах) этот переносчик является сенсором глюкозы;
- ГЛЮТ-3 имеет наибольшее сродство к глюкозе и содержится в нейронах головного мозга;
- ГЛЮТ-4 — инсулинозависимый. В обычных условиях этот переносчик содержится в микровезикулах цитоплазмы мышечных клеток и адипоцитов. Только в случае действия инсулина на инсулиновые рецепторы ГЛЮТ-4 экспрессируется на клеточной мембране. При глюкозной нагрузке 80 % всей глюкозы захватывается мышечными клетками;
- ГЛЮТ-5 транспортирует фруктозу в пищеварительном канале и сперматозоидах.

Нарушение транспорта углеводов может быть связано с наследственной недостаточностью переносчиков или нарушением работы Na^+, K^+ -АТФазы, что чаще всего является результатом ингибции синтеза АТФ в митохондриях.

Для поддержания постоянной концентрации глюкозы в крови ее избыток, возникающий после приема пищи, откладывается в виде гликогена в печени и мышцах (гликогенез) и в виде липидов — в адипоцитах (липогенез). При снижении концентрации глюкозы в крови гликоген печени распадается до глюкозы (гликогенолиз), которая выходит в кровь. Кроме того, в печени и почках глюкоза образуется из лактата, пирувата и глицерина, поставщиком которого является липолиз, а также из аминокислот (кроме лейцина) в процессе глюконеогенеза.

Регуляция углеводного обмена. Депонирование, высвобождение, утилизация и новообразование глюкозы регулируются инсулином и контринсулярными гормонами.

К гормонам, регулирующим углеводный обмен, относятся:

I. Инсулин, который снижает концентрацию глюкозы в крови и усиливает ее утилизацию клетками вследствие:

- активации ГЛЮТ-4, что усиливает захват глюкозы мышечной и жировой тканями;
- активации во всех тканях, кроме головного мозга, гексокиназы и глюкокиназы, которые превращают попавшую в клетку глюкозу в глюкозо-6-фосфат;
- стимуляции ферментов гликогенеза в печени и мышцах;
- стимуляции ферментов липогенеза в адипоцитах;
- стимуляции ферментов ЦТК, пентозо-фосфатного шунта (ПФС) и гликолиза, что ускоряет утилизацию глюкозы;
- блокировки ферментов глюконеогенеза, гликогенолиза и липолиза.

Кроме того инсулин:

- активирует Na^+, K^+ -АТФазу, что способствует переходу ионов калия в клетки;

- увеличивает синтез белков;
- ускоряет клеточный рост.

II. Контринсулярные гормоны повышают концентрацию глюкозы в крови, но они являются функциональными агонистами инсулина, поскольку увеличивают диффузию глюкозы в клетки в условиях дефицита инсулина за счет повышения градиента его концентрации.

1. Глюкагон:

- активирует расщепление гликогена в печени;
- активирует глюконеогенез;
- активирует липолиз;
- активирует образование кетоновых тел из жирных кислот в печени;
- блокирует ЦТК, ПФШ, гликолиз.

2. Катехоламины:

- стимулируют гликогенолиз;
- стимулируют липолиз.

3. Глюкокортикоиды:

- блокируют гексо- и глюкокиназу;
- активируют глюконеогенез, преимущественно за счет распада белков мышц и катаболизма аминокислот;

- очень слабо активируют липолиз.

4. Гормоны щитовидной железы:

- активируют гликолиз, ЦТК, ПФШ;
- стимулируют всасывание глюкозы в кишечнике;
- активируют липолиз;
- стимулируют гликогенолиз.

5. Соматотропин:

- ингибирует глюко- и гексокиназу;
- стимулирует липолиз;
- активирует глюконеогенез;
- активирует протеиназы, что ускоряет расщепление инсулина и снижает его концентрацию;
- стимулирует синтез и секрецию глюкагона.

ПАТОЛОГИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Нарушение катаболизма углеводов может возникать вследствие недостаточного переваривания и всасывания углеводов в кишечнике. Нарушение ферментативного расщепления полисахаридов в кишечнике наблюдается сравнительно редко, поскольку амилаза вырабатывается слюнными, кишечными и поджелудочной железами. При ахилии действие амилазы слюны продолжается и в желудке. Процесс завершается с помощью олигосахаридаз мембранного пищеварения.

Синдром нарушенного всасывания углеводов (мальабсорбция) может быть обусловлен дефицитом специфических дисахаридаз эпителия кишечных ворсинок или недостаточностью систем транспорта моносахаридов. В обоих случаях углеводы накапливаются в просвете кишечника, повышая осмолярность кишечного сока и тем самым дополнительно привлекая в просвет кишечника воду. Больные

предъявляют жалобы на боль в животе, вздутие, понос; наблюдается задержка роста и развития.

Больше всего проблем возникает вследствие изменения метаболизма лактозы (5 % в коровьем молоке) и фруктозы. Нарушение переваривания и всасывания лактозы у многих взрослых связано с прекращением экспрессии гена, кодирующего лактазу, у 10 % взрослых белых европейцев и североамериканцев, 70 % арабов, 80 % китайцев, 95 % афроамериканцев.

Наследственный (врожденный) дефицит лактазы, или низкая ее активность, приводит к неспособности кишечного сока ребенка расщеплять молочный сахар, содержание которого в женском молоке составляет 6—7 %. Такая патология называется *непереносимостью лактозы*: при употреблении грудного молока возникает мальабсорбция, проявляющаяся диспепсией.

Неспособность биохимических систем организма *превращать галактозу в глюкозу* в результате наследственного дефекта синтеза *галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы* проявляется галактоземией. Употребление ребенком грудного молока при этой патологии обуславливает накопление галактозы в крови и внутренних органах, что сопровождается помутнением хрусталика, увеличением печени и задержкой умственного развития.

Непереносимость фруктозы, связанная с аутосомно-рецессивной наследственной недостаточностью *фруктозо-1-фосфатальдозазы*, приводит к накоплению в тканях фруктозо-1-фосфата, который блокирует ферменты, необходимые для расщепления гликогена. Такая патология проявляется фруктоземией, фруктозурией, тяжелой гипогликемией (общая слабость, дрожь, потливость, помрачение сознания) в случае употребления фруктовых соков или фруктов.

При недостаточности *фруктокиназы* возникают доброкачественные фруктоземия и фруктозурия без выраженных клинических симптомов.

Нарушение анаболизма углеводов характеризуется угнетением синтеза и депонирования гликогена в печени, например, при тяжелом повреждении эпителиоцитов печени (гепатоцитов) при гепатитах, отравлении четыреххлористым углеродом, хлороформом, в условиях гипоксии.

Наследственно сниженная активность любого из ферментов распада гликогена служит причиной развития *гликогенозов*, которые относятся к болезням накопления. Наиболее распространенный гликогеноз — *болезнь Гирке* (гликогеноз I типа), возникающая вследствие дефицита глюкозо-6-фосфатазы. У детей болезнь проявляется чрезмерным отложением гликогена в печени и почках, гипогликемией. Наблюдается задержка физического и психического развития. При *болезни Герса* (гликогеноз IV типа) определяются низкая активность фосфорилазы и отложение гликогена в печени и лейкоцитах. Для гликогеноза III типа (*болезнь Форбса*) характерно образование гликогена с короткими многочисленными ветвями. Эту болезнь связывают со сниженной активностью амило-1,6-глюкозидазы. У детей с данной формой гликогеноза наблюдаются отеки, гепатомегалия, мышечная гипотония, кровоточивость. Гликоген депонируется в печени, мышцах, эритроцитах, лейкоцитах.

Углеводный обмен значительно изменяется при гиповитаминозах, особенно группы В, поскольку эти витамины являются коферментами многих ферментов (см. главу XIII “Патологическая физиология обмена витаминов”).

Нарушение нейрогормональной регуляции — наиболее частая причина патологии углеводного обмена. Объектами регуляции являются отложение углеводов в

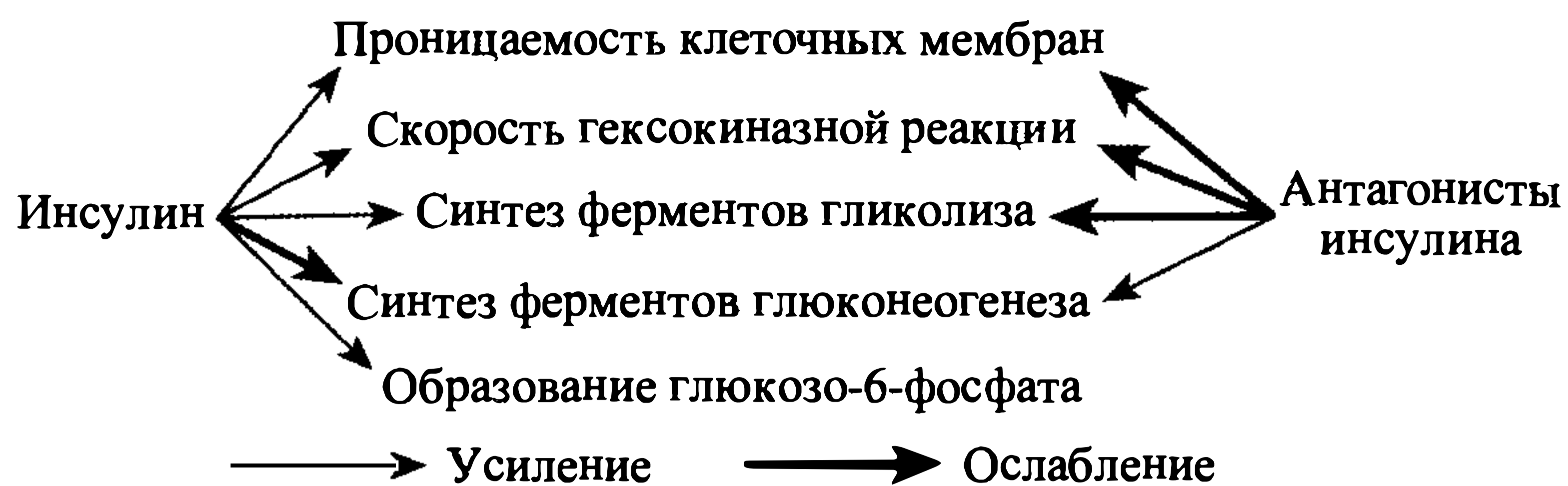


Рис. 13. Влияние инсулина и его антагонистов на метаболизм глюкозы в клетке

печени и мышцах в виде гликогена, преобразование их в жиры и депонирование в качестве источника энергии в адипоцитах (липоцитах), а также гликогенолиз и глюконеогенез. Эти процессы тесно связаны между собой. Нарушение указанной координации проявляется гипер- или гипогликемией и глюкозурией.

Последствия **нарушения нервной регуляции углеводного обмена** впервые изучил К. Бернард (1855). Он установил, что укол в области дна IV желудочка обуславливает развитие гипергликемии. Такой эффект можно вызвать раздражением серого бугра гипоталамуса, чечевицеобразного ядра и полосатого тела базальных ядер большого мозга. У. Кеннон наблюдал, как вследствие психического перенапряжения, эмоциональных влияний повышался уровень глюкозы в крови. Гипергликемия также возникает при болевом синдроме, приступе эпилепсии и др.

Известен и другой путь влияния ЦНС на углеводный обмен: через парасимпатические волокна на островки поджелудочной железы.

Нарушение гормональной регуляции углеводного обмена может быть обусловлено не только дефектом ее центральных механизмов, но и поражением эндокринных желез или нарушением периферических механизмов действия гормонов.

Ведущим фактором в нарушении гормональной регуляции обмена углеводов является изменение соотношения активности инсулина и контринсулярных гормонов.

На рис. 13 показано влияние инсулина и его биохимических антагонистов на процессы, которые обуславливают утилизацию глюкозы в тканях и в некоторой степени определяют показатель гликемии.

Дефицит инсулина служит причиной гипергликемии. Ее механизм объясняется снижением проницаемости клеточных мембран для глюкозы, уменьшением скорости гексокиназной реакции и образования глюкозо-6-фосфата, а следовательно, и дальнейшего метаболизма глюкозы, а также усилением процессов глюконеогенеза.

Гипергликемия наблюдается также при избыточной концентрации глюкагона, адреналина, тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов, соматотропина и кортикотропина в крови.

Патология углеводного обмена проявляется гипергликемией, глюкозурией или гипогликемией.

Гипергликемия — повышение концентрации глюкозы в крови свыше 6,1 ммоль/л. В зависимости от этиологии можно выделить следующие виды гипергликемии:

— *алиментарная* — кратковременное повышение уровня глюкозы при употреблении более 75 г моно- и дисахаридов;

- обусловленная абсолютной или относительной недостаточностью инсулина;
- эндокринная — при чрезмерной продукции (синдром и болезнь Иценко—Кушинга, гипертиреоз, глюкагонома, феохромоцитома, акромегалия) или избыточном введении какого-либо контринсулярного гормона;
- стрессорная — суммарное действие катехоламинов и глюкокортикоидов, высвобождающихся при действии стрессорных факторов;
- при патологии печени после употребления пищи.

Глюкозурия — появление глюкозы в моче. Различают:

- *диабетическую глюкозурию*, возникающую при сахарном диабете вследствие возрастания уровня глюкозы в крови свыше почечного порога, т. е. концентрации, при которой почки способны полностью реабсорбировать профильтрованную глюкозу (для неповрежденных почек порог составляет 11 ммоль/л, но при диабетической нефропатии он снижается до 7—8 ммоль/л);
- *почечную глюкозурию*, возникающую на фоне нормогликемии при нарушении механизмов реабсорбции глюкозы в почках в результате наследственной недостаточности или блокады флоридзином натрийглюкозного переносчика, блокады Na^+, K^+ -АТФазы убаином или нарушения образования в нефроцитах АТФ. Известно редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена (хромосома 6) натрийзависимого флоридзинчувствительного переносчика моносахаридов, которое сопровождается значительным снижением почечного порога реабсорбции глюкозы и глюкозурией.

Гипогликемия — снижение концентрации глюкозы в крови ниже 3,8 ммоль/л. Основные причины гипогликемии:

- *голодание*;
- *значительная физическая нагрузка*;
- *почечная глюкозурия* (почечный диабет);
- *гиперинсулинемия* (доброкачественная опухоль В-клеток островков Лангерганса или передозировка инсулина);
- *недостаточность продукции контринсулярных гормонов* (микседема, болезнь Аддисона и др.);
- *патология печени* — в состоянии натошак неспособность образовывать глюкозу в печени путем гликогенолиза и глюконеогенеза;
- *гликогенозы* — нарушение синтеза или расщепления гликогена.

Значительное снижение концентрации глюкозы в крови (менее 2,5 ммоль/л) после введения натошак инсулина без глюкозы служит причиной развития *гипогликемической комы*. Ей предшествуют общая слабость, раздражительность, чувство голода в связи со стимуляцией вентролатеральных ядер гипоталамуса, усиленное потоотделение, тахикардия (гиперпродукция адреналина), тремор; возможны судороги. Данные симптомы являются результатом нарушения энергетического обеспечения нейронов.

Кома — это патологическое торможение функции ЦНС, для которого характерны помрачение и потеря сознания, отсутствие рефлексов и нарушение регуляции жизненно важных функций организма.

В патогенезе гипогликемической комы основное значение имеет энергодефицит клеток головного мозга, для которых глюкоза является основным источником энергии.

Соотношение гормонов, принимающих участие в регуляции уровня глюкозы в крови, приведено на рис. 14.

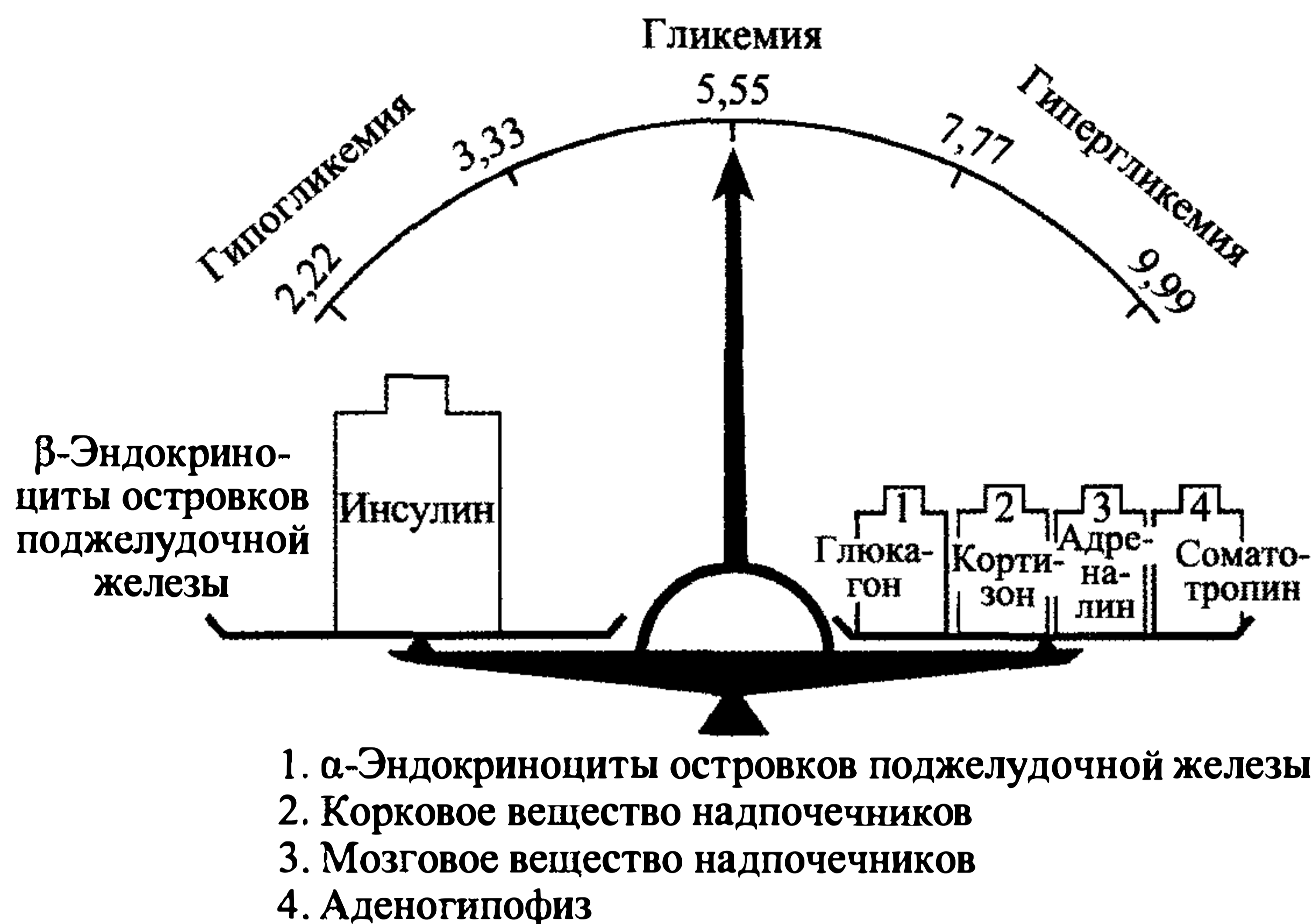


Рис. 14. Нормальная регуляция углеводного обмена и его возможные нарушения при изменении соотношения гормонов-антагонистов

По состоянию регуляции углеводного обмена, способности организма усваивать определенное количество углеводов делают вывод о толерантности к углеводам, которую определяют с помощью нагрузки глюкозой. Скорость снижения концентрации глюкозы во многом зависит от функционирования островков поджелудочной железы (островков Лангерганса). На рис. 15 приведены кривые в норме и при пониженной толерантности к углеводам, которые могут наблюдаться

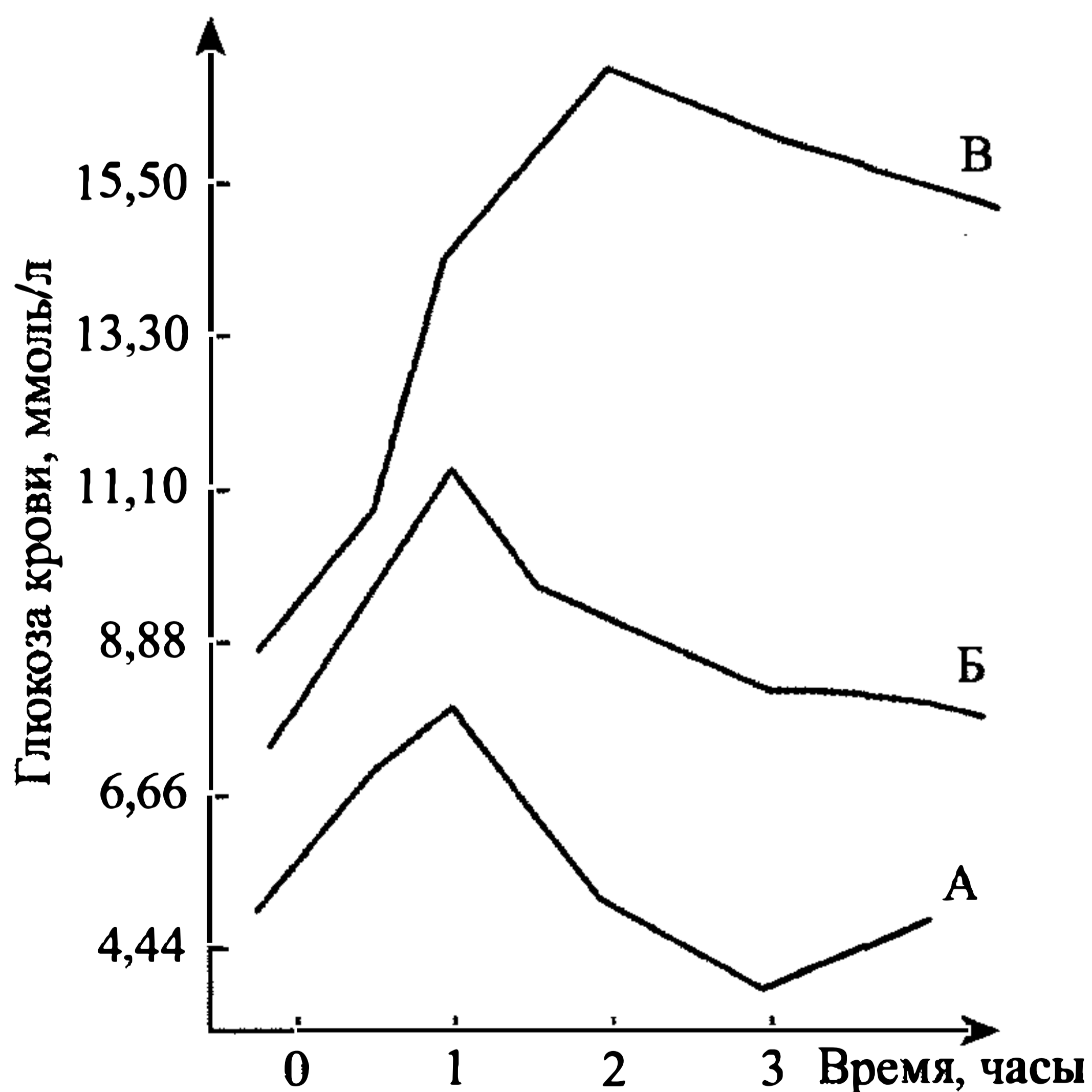


Рис. 15. Кривые толерантности к глюкозе у здорового человека (А), при сниженной толерантности (Б) и у больного сахарным диабетом (В)

при сахарном диабете, акромегалии, тиреотоксикозе, синдроме Иценко—Кушинга. В этих случаях концентрация глюкозы может превышать 11 ммоль/л. Повышенная толерантность к углеводам наблюдается при гиперфункции В-клеток островков Лангерганса, микседеме, гипопизэктомии. Гликемическая кривая в этих случаях характеризуется незначительным повышением и резким снижением на протяжении 2-го часа наблюдения.

Толерантность к углеводам определяет то максимальное количество глюкозы, которое может усвоить организм без возникновения глюкозурии, т. е. появления глюкозы в моче: для здорового человека — это 160—180 г глюкозы, принятой натощак. Толерантность к глюкозе снижается при сахарном и почечном диабете.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет — состояние хронической гипергликемии, обусловленное абсолютной или относительной недостаточностью инсулина.

Симптомами сахарного диабета являются нарушение обмена веществ, особенно углеводного, кетоацидоз, прогрессирующее поражение периферических нервов, капилляров почек и сетчатки, а также атеросклероз.

Сахарный диабет диагностируется у 4—5 % населения развитых стран, а среди лиц старше 65 лет — более чем в 20 % случаев. В различных регионах распространенность заболевания неодинакова: от полного его отсутствия у жителей высокогорных районов Папуа-Новой Гвинеи до 85 % случаев среди индейцев пима (США). Юношеским диабетом чаще всего страдает население скандинавских стран, реже всего — жители Кореи.

По данным ВОЗ, в 2010 г. количество больных сахарным диабетом составляло 240 млн; каждые 15 лет заболеваемость этим недугом возрастает вдвое.

К основным проявлениям сахарного диабета относятся гипергликемия, которая иногда превышает 250 ммоль/л, глюкозурия с уровнем глюкозы в моче до 555—666 ммоль/сут. (100—120 г/сут.), полиурия (до 10—12 л мочи в сутки), полидипсия и полифагия.

Классификация. Комитетом экспертов ВОЗ в 1999 г. предложена этиологическая классификация сахарного диабета, которая несколько раз уточнялась и изменялась. Последний ее пересмотр был осуществлен в 2010 г. Американской диабетической ассоциацией. Здесь приведен модифицированный и упрощенный вариант этой классификации. В частности, сохранено традиционное для нашего учебника деление диабета на “первичный” и “вторичный”, чего нет в международной классификации, а также отнесены к сахарному диабету 2-го типа, как это сделано другими авторами (А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов, 2007), не только полигенные, но и моногенные формы диабета, сопровождающиеся инсулинорезистентностью.

I. Первичный диабет (95 %) — преимущественно генетически обусловленное первичное нарушение механизмов инсулиновой регуляции углеводного обмена, подразделяемое на:

1. Сахарный диабет 1-го типа (5—10 %) — генетическая дисфункция или, чаще всего, генетически обусловленная аутоиммунная деструкция В-клеток островков Лангерганса, возникающая после провоцирующего действия внешних факторов или спонтанно с развитием абсолютной инсулиновой недостаточности преимущественно в юношеском возрасте (синонимы: детский, юношеский диабет, диабет худых):

- аутоиммунный, в том числе латентный аутоиммунный диабет у взрослых (LADA);
- идиопатический.

2. Сахарный диабет 2-го типа (85—90 %) — диабет преимущественно взрослых с избыточной массой тела, вызванный первичной инсулинорезистентностью или сниженной чувствительностью В-клеток к глюкозе, что обуславливает гипергликемию на фоне гиперинсулинемии с развитием прогрессирующего нарушения секреции инсулина (синонимы: старческий диабет, диабет толстых).

3. *Другие специфические типы сахарного диабета*, которые включают различные моногенные дефекты В-клеток, инсулина или его рецепторов.

4. *Гестационный сахарный диабет (диабет беременных)* — снижение толерантности к глюкозе, которое впервые проявляется при беременности.

II. Вторичный диабет — группа гипергликемических синдромов, возникающих вследствие вторичного нарушения механизмов углеводного обмена при болезнях, которые первично не повреждают систему инсулиновой регуляции:

- болезни экзокринной части поджелудочной железы;
- эндокринопатии, сопровождающиеся избыточной секрецией контринсулярных гормонов (болезнь и синдром Иценко—Кушинга, феохромоцитомы, глюкагонома, акромегалия, гигантизм, тиреотоксикоз);
- нарушения КОС (см. главу X “Нарушение кислотно-основного состояния”);
- осложнения медикаментозной терапии (глюкокортикоиды, оральные контрацептивы, антидепрессанты, мочегонные средства, пропранолол, фенотиазины и др.);
- системные аутоиммунные процессы;
- генетические синдромы (Луи-Барр, Вернера, Дауна, Шерешевского—Тернера, Клайнфелтера и т. п.).

Экспериментальный сахарный диабет. Основные данные об этиологии и патогенезе сахарного диабета стали известны благодаря исследованиям на животных. Первую экспериментальную модель этого заболевания создали Меринг и Минковский (1889) посредством удаления у собак всей или большей части (9/10) поджелудочной железы.

Для данной формы экспериментального диабета характерны все признаки, которые наблюдаются у человека, однако течение ее более тяжелое, всегда осложняется высокой кетонемией, жировой инфильтрацией печени, развитием диабетической комы. В результате удаления всей поджелудочной железы организм страдает от дефицита не только инсулина, но и пищеварительных ферментов.

Большое распространение получила модель *аллоксанового диабета*, который возникает после введения животным аллоксана. Это вещество повреждает преимущественно В-клетки островков поджелудочной железы, вследствие чего снижается секреция инсулина. Другим химическим веществом, вызывающим сахарный диабет у экспериментальных животных, является *дитизон*, который связывает цинк, участвующий в депонировании и секреции инсулина. Специфическое повреждающее действие на островки поджелудочной железы оказывает антибиотик *стрептозотцин*. Сахарный диабет у животных можно воспроизвести с помощью *антител к инсулину*. Такой диабет возникает в случае как активной, так и пассивной иммунизации.

Экспериментальный сахарный диабет развивается и после введения контринсулярных гормонов. Так, после длительного применения гормонов аденогипофиза (соматотропина, кортикотропина), как отмечалось выше, может развиваться *гипофизарный диабет*. Вследствие введения глюкокортикоидов можно достичь развития *стероидного сахарного диабета*.

Спонтанный сахарный диабет наблюдается у китайских хомячков, мышей некоторых линий (“колючих”, новозеландских, NOD, ob/ob и др.) У NOD-мышей, например, обнаруживают генетически обусловленные нарушения иммунной системы в виде избытка Т-эффекторов и дефицита супрессорной функции Т-лимфоцитов.

Все формы экспериментального сахарного диабета четко свидетельствуют о том, что основой его развития является абсолютный или относительный дефицит инсулина.

Абсолютная (панкреатическая) инсулиновая недостаточность связана с генетическими или приобретенными нарушениями синтеза и выделения инсулина, относительная (внепанкреатическая) — возникает при нормальном образовании инсулина под влиянием факторов, угнетающих его действие или ускоряющих катаболизм.

Сахарный диабет 1-го типа

Этиология. Сахарный диабет 1-го типа возникает у людей в возрасте до 30 лет, преимущественно осенью или зимой, в большинстве случаев после перенесенной вирусной инфекции.

Реовирусы III типа, цитомегаловирусы, вирусы Коксаки B₃ и B₄, кори, краснухи, оспы, эпидемического паротита, энтеровирусы и химические диабетогены (нитрозамины, нитрозомочевина, вакор, аллоксан, мочева кислота, стрептозотонин, пентамидин, бычий сывороточный альбумин) способны вызвать повреждение В-клеток островков Лангерганса с дальнейшим развитием аутоиммунного процесса.

Тем не менее данная провокация аутоиммунного цитолиза возможна только в организме людей с определенными генетическими особенностями регуляции иммунного ответа. Такое явление имеет название “аддитивно-полигенное наследование с пороговым эффектом и провоцирующим влиянием факторов окружающей среды”. К нему преимущественно склонны дети раннего возраста.

Считается, что наибольшую роль в генетической предрасположенности к сахарному диабету 1-го типа играет комплекс генов ГКГС в коротком плече хромосомы 6 между локусами DR и B_F. Наличие гена DR₃ повышает вероятность заболевания сахарным диабетом 1-го типа в 5 раз, DR₄ — в 7 раз, а у гетерозигот DR₃/DR₄ она возрастает в 14,3 раза. Сейчас уже выявлено не менее 18 локусов, с которыми связано развитие этого типа диабета.

Наличие определенных антигенов ГКГС еще не означает, что заболевание обязательно разовьется, но повышает риск его возникновения. Например, локус DQ при сцеплении с локусами DR обуславливает развитие сахарного диабета 1-го типа, если в 57-м положении β-цепи белка DQ есть серин, валин или аланин. Наличие же аспарагиновой кислоты снижает риск возникновения сахарного диабета. Таким образом, сахарный диабет 1-го типа относится к генетически детерминированным болезням.

Значение генетических факторов в этиологии данного типа сахарного диабета подтверждается наличием родственного диабета, когда заболевание регистрируется у нескольких членов семьи, иногда в 3—4 поколениях; высокой конкордантностью у однояйцевых близнецов (в 4 раза выше, чем у двуяйцевых). Очевидно, существует ряд мутантных генов, которые определяют развитие сахарного диабета. Наследование происходит полигенным путем, иногда — по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу.

Патогенез. Взаимосвязь генетических и иммунных механизмов объясняется размещением генов системы ГКГС в локусе, контролирующем иммунный от-

вет организма, на хромосоме 6. Очевидно, наличие определенных антигенов свидетельствует об особенностях иммунного статуса организма.

Вирусы и химические диабетогены, проникая в В-клетки островков Лангерганса, могут оказывать непосредственное токсическое влияние на них или инициировать аутоиммунную реакцию на белки этих клеток у носителей определенных антигенов ГКГС. Независимо от начального механизма деструкция В-клеток вызывает абсолютную инсулиновую недостаточность (схема 2).

Генетические особенности иммунной системы в виде повышенной хелперной активности и угнетенной супрессорной функции определяют механизм развития аутоиммунного повреждения В-клеток.

Если в организм проникает вирус с антигеном, подобным белкам β-эндокриноцитов, например, белок с молекулярной массой 64 кДа (глутаматдекарбоксилаза), то начинается аутоиммунный процесс при участии клеточных и гуморальных механизмов иммунитета. Макрофаги поглощают антиген и презентуют его на своей поверхности вместе с белками ГКГС II класса хелперным лимфоцитам. Кроме того, они секретируют интерлейкин-1 (ИЛ-1), который стимулирует лимфоциты (Т-хелперы, Т-киллеры, натуральные киллеры (НК), В-лимфоциты). Лимфокины, особенно ФНО-α и γ-интерферон, принимают непосредственное участие в деструкции β-эндокриноцитов.

Также важное значение имеют активация системы комплемента и образование простагландинов (ПГ). В последнее время значительную роль в разрушении В-клеток уделяют оксиду азота (NO), который образуется с помощью NO-синтазы из L-аргинина в моноцитах-макрофагах и β-эндокриноцитах, что обуславливает их деструкцию и развитие сахарного диабета 1-го типа.

Различают следующие *стадии патогенеза сахарного диабета 1-го типа*:

1) стадия генетической предрасположенности, которая может длиться от нескольких месяцев до десятков лет;

2) стадия провоцирующего действия — может длиться 1—2 дня;

3) стадия первичных аутоиммунных поражений В-клеток — длится от 2—3 мес. до 3—4 лет. Разрушение В-клеток происходит главным образом по механизму гиперчувствительности замедленного типа, но дефицит инсулина еще не ощущается (должны погибнуть свыше 90 % В-клеток);

4) стадия латентного диабета. Клинические симптомы отсутствуют, но при нагрузке глюкозой определяется интолерантность к ней. По продолжительности соответствует 3-й стадии;

5) стадия явного диабета, который проявляется выраженной клинической картиной сахарного диабета: гипергликемией, глюкозурией, полиурией, полидипсией, кетонемией. Этот период имеет острое начало. Со временем возникают признаки микроангиопатии.

В основе патогенеза сахарного диабета 1-го типа лежат абсолютная инсулиновая недостаточность и нарушение паракринного взаимодействия клеток островков Лангерганса.

Островки Лангерганса при нормальных условиях на 70 % состоят из В-клеток, секретирующих инсулин, на 20 % — из А-клеток, вырабатывающих глюкагон, и на 10 % — из D-клеток, продуцирующих соматостатин. При этом глюкагон стимулирует образование и секрецию инсулина и соматостатина. Соматостатин

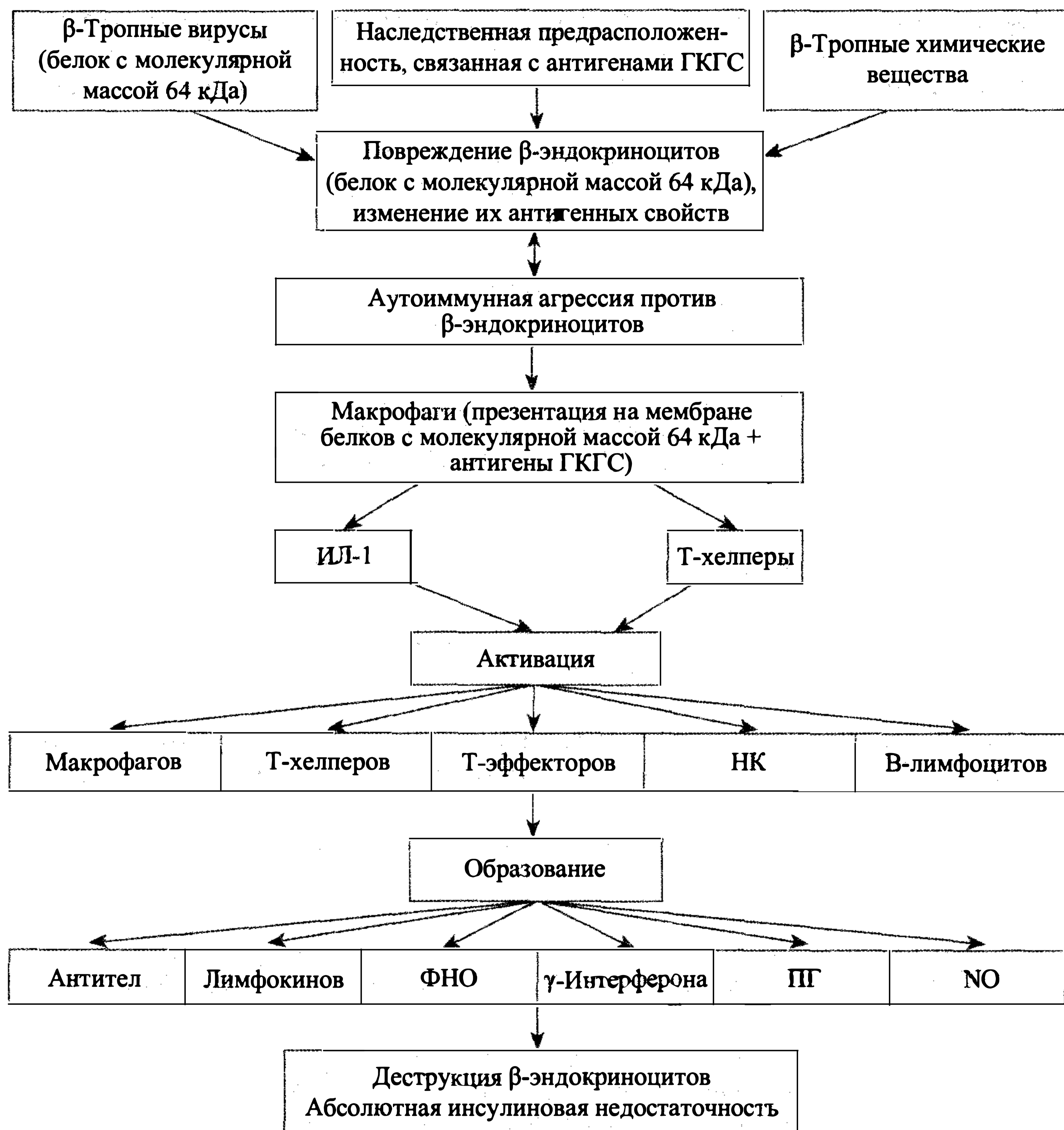


Схема 2. Этиология и патогенез сахарного диабета 1-го типа

тормозит образование и секрецию глюкагона и инсулина. Инсулин, в свою очередь, паракринно ингибирует образование и секрецию глюкагона. Следовательно, в физиологических условиях функциональная активность А-клеток тормозится двумя гормонами — инсулином и соматостатином.

При сахарном диабете 1-го типа в результате аутоиммунной гибели В-клеток доля А-клеток в островках Лангерганса увеличивается до 70—75 %, а доля D-клеток — до 20—25 %. Бигормональное торможение А-клеток нарушается, что служит причиной избыточной выработки глюкагона. Соотношение глюкагона и инсулина увеличивается, обуславливая дальнейшее нарушение обмена веществ.

Гормональные механизмы нарушения обмена веществ при сахарном диабете 1-го типа:

- в гепатоцитах, миоцитах и адипоцитах дефицит инсулина угнетает гексокиназную (глюкокиназную) реакцию, которая тормозит образование глюкозо-6-фосфата, без чего значительно меньшее количество глюкозы попадает в эти клетки;
- указанное выше, а также то, что без инсулина не активируются ферменты гликолиза, цикла Кребса и ПФШ, приводит к дефициту АТФ;
- в печени без инсулина блокируется гликогенез и активируется гликогенолиз под влиянием глюкагона и катехоламинов;
- в гепатоцитах и нефроцитах под влиянием глюкагона, глюкокортикоидов и соматотропина активируется глюконеогенез, что повышает уровень глюкозы в крови и ускоряет распад белков;
- без инсулина нарушается транслокация ГЛЮТ-4 в мембрану мио- и липоцитов, что препятствует поглощению избытка глюкозы мышцами и жировой тканью;
- без инсулина блокируется липогенез, а под влиянием контринсулярных гормонов активируется липолиз в жировой ткани и кетогенез в печени.

Все вышеприведенные механизмы служат причинами *гипергликемии, глюкозурии, кетонемии, кетонурии*.

Гипергликемия является результатом усиленного образования глюкозы (гликогенолиз, глюконеогенез), сниженной способностью ее поглощения тканями вследствие нарушения транспорта углеводов в клетку (торможение активации ГЛЮТ-4 и их транслокации в клеточную мембрану), а также угнетения синтеза глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф), а потом и использования этого метаболита обмена глюкозы на всех путях превращения его в клетке. Повышение активности фосфоорилазы и глюкозо-6-фосфатазы в печени служит причиной усиленного образования глюкозы и сниженного — гликогена.

При сахарном диабете 1-го типа нарушается преобразование углеводов в жиры, угнетаются гликолиз и метаболические процессы в цикле Кребса.

Активация глюконеогенеза объясняется относительным преобладанием глюкокортикоидов, которые индуцируют синтез необходимых для этого ферментов.

Гипергликемия, возникающая вследствие указанных нарушений, обуславливает глюкозурию и неферментативное гликирование белков, что является важным механизмом патогенеза диабетических ангио- и нейропатий.

Нарушение водно-электролитного обмена при сахарном диабете является следствием гипергликемии и глюкозурии. Гипергликемия, превышающая почечный порог, служит причиной глюкозурии. Глюкоза как осмотически активное вещество способствует развитию осмотического диуреза и *полиурии*, которая обуславливает обезвоживание, что в свою очередь активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и задержку натрия. Гипергликемия и гипернатриемия приводят к гиперосмии, которая усиливает жажду и вызывает *полидипсию*.

Для **нарушения жирового обмена** в случае дефицита инсулина характерно замедление образования жира из углеводов и ресинтеза триглицеридов из жирных кислот в жировой ткани. Усиление липолиза и выход жирных кислот из жировой ткани связаны с относительным увеличением липолитического эффекта глюкагона, катехоламинов, соматотропина, тиреоидных гормонов. Усиливается также окисление жирных кислот в тканях. Кроме гиперлипацидемии для сахарного диа-

бета характерны дислиппротеидемия в связи со снижением вследствие дефицита белка уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и относительным увеличением концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП).

Жирные кислоты в большом количестве поступают в печень, которая сохраняет способность к синтезу триглицеридов при снижении продукции липопротеидов, что и создает предпосылки для жировой инфильтрации печени.

При сахарном диабете происходят усиленное образование в печени и накопление в организме кетоновых тел (ацетоацетат, β -гидроксибутират, ацетон). Это объясняется тем, что ацетил-КоА, который в большом количестве образуется в процессе расщепления жирных кислот, не может полностью превратиться в цитрат и “сгореть” в цикле Кребса, поскольку метаболическая мощность последнего ограничена и введение в него активной уксусной кислоты нарушено. Кроме того, происходит замедление ресинтеза жирных кислот из ацетил-КоА в печени, жировой и других тканях, вызванное дефицитом никотинамидадениндинуклеогидрофосфата (НАДФН₂), который возникает вследствие уменьшения скорости пентозофосфатного цикла из-за недостатка инсулина. При этом также ослаблена активность ферментов, синтезирующих жирные кислоты через малонил-КоА. Поэтому не использованный в синтезе жирных кислот и не привлеченный в цикл Кребса ацетил-КоА является источником усиленного кетогенеза. Есть данные об участии в этом процессе глюкагона, стимулирующего фермент карнитинацетилтрансферазу, который ускоряет окисление жирных кислот до образования кетоновых тел.

Нарушение КОС у больных сахарным диабетом связано с развитием негазового метаболического ацидоза вследствие накопления кетоновых тел.

Кетоацидотическая кома — частое и опасное осложнение сахарного диабета 1-го типа. При сахарном диабете не только усиливается выработка кетоновых тел, но и нарушается их утилизация. На фоне не очень высокой гипергликемии (18—50 ммоль/л) рН крови снижается до 7,2—6,8. Появляется запах ацетона в моче и выдыхаемом воздухе. Наблюдаются гиперосмия, артериальная гипотензия, олигурия, дыхание Куссмауля. Сопор переходит в глубокую кому.

Когда сахарный диабет сопровождается заболеваниями, приводящими к гипоксии, может развиваться лактатацидемическая кома (уровень молочной кислоты — более 2 ммоль/л). Кроме угнетения сознания при этой коме наблюдаются признаки сердечно-сосудистой недостаточности (тахикардия, артериальная гипотензия); возможно развитие шока.

Лечение с использованием инсулина сопровождается риском набухания клеток головного мозга, поскольку может возникнуть гипоосмия внеклеточной жидкости в случае перехода глюкозы в клетки под влиянием инсулина. Это очень часто служит причиной смерти при диабетических кето- и лактат-ацидозах.

Нарушение белкового обмена при сахарном диабете проявляется не только угнетением анаболических процессов, но и усилением катаболизма белков с использованием дезаминированных аминокислот для образования углеводов (глюконеогенез). Замедление синтеза белка и ускорение глюконеогенеза обуславливают отрицательный азотистый баланс. В связи с нарушением белкового обмена тормозятся пластические процессы, заживление ран, образование антител. Угнетение липогенеза, активация липолиза и использование белков мышечной ткани

в процессе глюконеогенеза приводят к снижению массы тела. Нарушение синтеза белков на фоне мобилизационной гиперлипемии может послужить причиной жировой инфильтрации печени.

Нарушение гормональной регуляции при сахарном диабете у беременных может привести к патологии плаценты, непроизвольным абортам. В результате нарушения проницаемости плаценты для гормонов, гипоксии возникают эмбриопатии, вызывающие тяжелые пороки развития плода.

Значительно уменьшает продолжительность жизни больных сахарным диабетом 1-го типа **микроангиопатия** — патология сосудов микроциркуляторного русла. Чаще всего это сосуды почек и сетчатки глаз. Микроангиопатия характеризуется склерозом, облитерацией и другими поражениями кровеносных сосудов. Ведущими факторами в генезе этих осложнений являются метаболические нарушения. Так, гипергликемия сопровождается повышением концентрации глико- и мукопротеидов, которые накапливаются в соединительной ткани, обуславливая образование гиалина и поражение сосудистой стенки.

Длительная гипергликемия вызывает гликирование белков плазмы и стенки сосудов, что нарушает их функции. Это касается и коллагена базальной мембраны сосудов. Кроме того, активируется сорбитоловый путь утилизации глюкозы с образованием осмотически активных сорбитола и фруктозы, что вызывает набухание и повреждение клеток. Активируются макрофаги, секретирующие цитокины. Возможно образование иммунных комплексов.

К основным симптомам диабетической микроангиопатии относятся **нефропатия** с развитием хронической почечной недостаточности, которая является основной причиной преждевременной смерти больных сахарным диабетом 1-го типа, и **ретинопатия**, часто приводящая к слепоте.

С микроангиопатиями тесно связаны **диабетические нейропатии**, характеризующиеся поражением двигательных, чувствительных и вегетативных нервов, главным образом в результате повреждения шванновских клеток и демиелинизации нервных проводников. Механизмы нейропатий обусловлены микроангиопатией *vasa nervorum* и образованием в условиях диабетической гипергликемии токсического для шванновских клеток сорбитола.

Сахарный диабет 2-го типа

Этиология и патогенез. *Сахарный диабет 2-го типа — это большая группа заболеваний, различных по этиологии и патогенезу, которые характеризуются гипергликемией на фоне гиперинсулинемии.* В основе сахарного диабета 2-го типа лежит резистентность к инсулину, т. е. сниженная чувствительность печени и мышц к инсулину.

Инсулинорезистентность может быть первичной и вторичной, дорецепторной, рецепторной и пострецепторной.

Вторичная инсулинорезистентность развивается вследствие первичного снижения чувствительности В- и/или А-клеток к глюкозе. При возникновении глюкозорезистентности В-клетки начинают секретировать инсулин только в том случае, если уровень глюкозы значительно превышает нормальные показатели. Если при этом (например, в случае накопления в островках Лангерганса амилина или при мутагенном нарушении чувствительности А-клеток к глюкозе и инсулину)



Схема 3. Этиология и патогенез сахарного диабета 2-го типа

уменьшается тормозное влияние глюкозы и/или инсулина на синтез глюкагона, уровень глюкозы остается постоянно высоким, что стимулирует гиперсекрецию инсулина.

Несмотря на отсутствие генетических маркеров в виде антигенов ГКГС, сахарный диабет 2-го типа характеризуется значительно большей наследственной предрасположенностью, чем сахарный диабет 1-го типа (схема 3). Конкордантность у монозиготных близнецов достигает 100 %, тогда как при сахарном диабете 1-го типа — лишь около 50 %. Антитела к β -эндокриноцитам и инсулину отсутствуют.

Болезнь чаще возникает после 40 лет и характеризуется прогрессирующим течением и развитием у 50—70 % пациентов метаболического синдрома, который кроме инсулинорезистентности включает абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, атерогенную дислипидемию, нарушения гемостаза, гиперурикемию и микроальбуминурию. Среди больных сахарным диабетом 2-го типа 80—90 % пациентов зрелого возраста имеют избыток висцерального жира, а в пожилом возрасте ожирение встречается только в 50—60 % случаев.

Основные причины инсулино- и глюкозорезистентности:

1. *Дорецепторные:*

а) *панкреатические:*

- MODY (maturity onset diabetes of the young; диабет взрослых у молодых, 2-й подтип) связан с аутосомно-доминантным типом наследования дефекта глюкокиназы в В-клетках, что обуславливает снижение их чувствительности к глюкозе;
- снижение чувствительности В-клеток к глюкозе также может быть вызвано отсутствием или дефектом ГЛЮТ-2 на их мембране;
- накопление амилина и амилоида в островках Лангерганса снижает чувствительность В-клеток к стимулирующему влиянию глюкозы и, возможно, А-клеток — к ее тормозному влиянию;
- отсутствие D-клеток устраняет торможение А- и В-клеток;
- нечувствительность А-клеток к тормозным влияниям инсулина или глюкозы;
- нарушение структуры проинсулина и/или нарушение его протеолиза с уменьшением количества активного инсулина;
- генетические аномалии структуры инсулина, которые тормозят его связывание с рецептором на клетках-мишенях;

б) внепанкреатические:

- выработка антител к инсулину;
- активация протеиназ и ускоренный протеолиз инсулина;
- дефицит хрома, селена и ванадия (см. главу XII “Патологическая физиология обмена микроэлементов”).

2. Рецепторные:

- уменьшение количества инсулиновых рецепторов;
- снижение их чувствительности к инсулину.

Рецепторная инсулинорезистентность может быть связана с моногенными мутациями в инсулиновом рецепторе. Эта форма, в частности, наблюдается при инсулинорезистентном сахарном диабете, сочетающемся с пигментно-сосудистой дистрофией кожи. Рецепторная инсулинорезистентность возникает также при образовании антител, блокирующих связывание инсулина с рецептором.

Однако наиболее часто (до 85 % случаев) рецепторная инсулинорезистентность провоцируется переизбытком и абдоминальным ожирением. При ожирении висцеральные адипоциты вырабатывают большое количество лептина, резистина, ИЛ-6 и ФНО- α , которые блокируют тирозинкиназную активность инсулиновых рецепторов миоцитов и гепатоцитов. Наибольшая роль в инсулинорезистентном действии адипоцитарных цитокинов принадлежит ФНО- α .

Напротив, усиление экспрессии гена специфического белка — адипонектина — в жировых клетках с повышением его концентрации в плазме крови улучшает чувствительность тканей к инсулину, а гипoadипонектинемия ассоциируется с инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией.

3. Пострецепторные:

- нарушение передачи сигнала от инсулиновых рецепторов к внутриклеточным ферментативным системам.

По-видимому, наибольшая, но до сих пор малоизученная роль в возникновении инсулинорезистентности принадлежит генетически обусловленным нарушениям передачи стимулирующих сигналов от внешней части инсулиновых рецепторов к внутриклеточным эффекторным системам. Так, избыточная экспрессия гена *Rad*-белка приводит к блокаде инсулиновой активации и транслокации на поверхность цитоплазматической мембраны ГЛЮТ-4, что нарушает транспорт глюкозы в мышечные и жировые клетки. Избыточный синтез α_2 -SH-гликопроте-

ина или гликопротеина UРС-1 ингибирует в скелетных мышцах тирозинкиназную активность инсулиновых рецепторов и соответственно блокирует эффекты инсулина. Чувствительность тканей к инсулину снижается и при мутации генов гликогенсинтетазы, β_3 -адренорецепторов и гормончувствительной липазы. Допускается возможность уменьшения количества ГЛЮТ-2 в печеночных клетках, что ограничивает попадание в них глюкозы.

Нарушение функции панкреатических эндокриноцитов и инсулинорезистентность, которая усиливает нагрузку на В-клетки инсулярного аппарата, приводят к тому, что относительная инсулиновая недостаточность, характерная для сахарного диабета 2-го типа, со временем переходит в абсолютную (см. схему 3).

Острым осложнением сахарного диабета 2-го типа является *гипергликемическая (гиперосмолярная) кома*, которая развивается у лиц пожилого возраста, не получающих необходимого лечения и ухода. Кома возникает на фоне выраженной гипергликемии (55—200 ммоль/л) и гипернатриемии. Осмолярность внеклеточной жидкости повышается до 500 мосмоль/л вследствие гипергликемии, гипернатриемии и сгущения крови в случае невозможности адекватной компенсации потерь воды при диабетической полиурии. Гиперосмолярность внеклеточной жидкости обуславливает потерю воды клетками, что нарушает их деятельность и в первую очередь нормальное функционирование нейронов головного мозга.

Митогенное влияние гиперинсулинемии на фибробласты, макрофаги и гладкомышечные клетки сосудистой стенки, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия за счет ЛПНП и ЛПОНП при снижении уровня ЛПВП и гликировании белков сосудистой стенки и плазмы крови, в том числе и апопротеинов липопротеидов, что повышает их атерогенность, а также активация агрегации тромбоцитов вызывают ускоренное развитие атеросклероза сосудов большого и среднего диаметра — *макроангиопатии*.

Ишемическая болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения и облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, который обуславливает их ишемию и некроз, наблюдаются при любом типе сахарного диабета, но особенно тяжелые формы и фатальные последствия они приобретают при сахарном диабете 2-го типа. Очень часто такие больные умирают от инфаркта миокарда или инсульта.

Лечение. Основным принципом патогенетической терапии сахарного диабета 1-го типа является заместительная терапия посредством парентерального введения инсулина. Отсюда его название — инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД).

При сахарном диабете 2-го типа эффективны пероральные гипогликемические препараты (бигуаниды, сульфонилуретики, меглитиниды, ингибиторы α -глюкозидазы, тиазолидиндионы, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа и амилина, ингибиторы натрийзависимого глюкозного транспортера и др.), которые повышают секрецию инсулина, угнетают секрецию глюкагона, потенцируют действие собственного инсулина, снижают активность протеиназ, освобождают инсулин от связей с белками плазмы, тормозят реабсорбцию глюкозы в почках. Этот тип диабета, который вначале своего развития протекает как инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД), со временем может стать инсулинзависимым.

НАРУШЕНИЕ ЖИРОВОГО ОБМЕНА

Нарушение жирового (липидного) обмена, в частности обмена триглицеридов и высших жирных кислот, может возникать в результате расстройства всасывания, выделения и транспорта жиров, избыточного накопления жиров в тканях, которые не относятся к жировой (жировая инфильтрация и жировая дистрофия), нарушения промежуточного жирового обмена и обмена жиров в жировой ткани (избыточное или недостаточное их образования и отложение).

НАРУШЕНИЕ ВСАСЫВАНИЯ И ВЫДЕЛЕНИЯ ЖИРОВ

Одним из основных условий, обеспечивающих нормальное всасывание жиров, является их эмульгирование, расщепление на глицерин и жирные кислоты и образование соединений с желчными кислотами (холеинатов). Эмульгирование жиров происходит при определенном соотношении желчных, жирных кислот и моноглицеридов. Два последних компонента образуются в результате расщепления жиров лингвальной, желудочной и панкреатической липазами. Следовательно, дефицит липазы, который в первую очередь возникает в случае болезней поджелудочной железы (панкреатит, острый некроз, склероз), или недостаточность ее активации при патологии печени, желчного пузыря и желчных протоков (обтурационная желтуха, билиарный цирроз печени) сопровождаются нарушением всасывания жиров. В этом случае содержание жиров в кале резко увеличивается, наблюдается *стеаторея*. Она может возникать и во время лечения антибиотиками, угнетающими липолиз (неомицин, хлортетрациклин). Вследствие избытка в пище кальция и магния нарушается всасывание жирных кислот — образуются нерастворимые в воде соли жирных кислот (мыла), которые выводятся через кишечник.

Всасывание жиров тормозится при поражении эпителия тонкой кишки инфекционными и токсическими факторами, авитаминозе А и В вследствие дефицита ферментов, принимающих участие в ресинтезе триглицеридов. На резорбции жиров отражается и дефицит холина.

В нормальных условиях в организме обычно усваивается почти 95 % употребленных жиров. Приблизительно 5 % жиров выводится в основном через кишечник и в меньшей степени — сальными железами. В случае употребления большого количества жирной пищи, а также при размождении костного мозга, повреждении больших участков жировой ткани, липоидном нефрозе наблюдается *липурия*.

Следствием нарушения всасывания жиров является качественное голодание.

НАРУШЕНИЕ ТРАНСПОРТА И ДЕПОНИРОВАНИЯ ЖИРОВ

Ресинтезированные в стенке кишечника жиры поступают в лимфатическую систему, затем в плечеголовые вены и циркулируют в крови в виде хиломикронов, содержащих около 1 % белков и 99 % липидов. Первый орган, в котором часть хиломикронов задерживается, — легкие. Им свойственна липопектическая функция, т. е. регуляция поступления жиров в артериальную кровь. Если дыхательная функция легких ограничена (пневмоторакс, эмфизема), жиры в них задерживаются. Увеличение дыхательной поверхности легких, ускорение кровотока (например, у певцов) при недостаточном развитии мезенхимальных элементов легких служат причиной усиленного поступления липидов в артериальную кровь и отложения их в жировой ткани. Часть хиломикронов расщепляется липопротеидной липазой (фактор просветления), которая синтезируется в эндотелии капилляров жировой ткани, легких, сердца, мышц, печени, в молочных железах при лактации и в меньшем количестве — в других органах и поступает в кровь под влиянием жиров и гепарина. Неэстерифицированные жирные кислоты (НЭЖК), образующиеся при этом, адсорбируются на альбумине и β -липопротеидах и транспортируются в органы и ткани. Часть НЭЖК в печени ресинтезируется в триглицериды, а часть используется органами и тканями, преимущественно сердцем, как источник энергии. Жиры транспортируются кровью не только из кишечника в органы и ткани, но и из жировой ткани в печень и другие органы.

Таким образом, кровь содержит хиломикроны, которые поступают из кишечника и содержат триглицериды, НЭЖК — из жировой ткани, легких и других органов с высокой активностью липопротеидной липазы и липопротеиды различной плотности, которые поступают из печени. Это ЛПОНП, транспортирующие эндогенные триглицериды в органы и ткани, ЛПНП и липопротеиды промежуточной плотности (ЛППП), которые переносят холестерин в периферические ткани, ЛПВП, транспортирующие избыток холестерина из сосудов и тканей в печень.

Одним из показателей нарушения жирового обмена является *гиперлипемия* (свыше 3,5—8,0 г/л). Она может быть алиментарной (пищевой) и сопровождаться хиломикронемией, транспортной или мобилизационной (в случае поступления жирных кислот из жировой ткани в печень), а также ретенционной (в результате задержки расщепления липопротеидов в крови в случае недостаточной секреции или потери липопротеидной липазы, например, при постгеморрагической анемии или нефротическом синдроме).

Чаще всего гиперлипемии являются временными. Большее значение имеют длительные *гиперлипопротеидемии*, связанные с наследственным повышением уровня ЛПОНП и ЛПНП, обладающих атерогенными свойствами. В 1970 г. ВОЗ приняла классификацию гиперлипопротеидемии по пяти классам в зависимости от типа липопротеидов, причин и механизмов возникновения, вероятности развития атеросклероза (см. “Атеросклероз” в главе XXV “Патологическая физиология расстройств кровообращения, связанных с нарушением функции сосудов”).

Кроме гиперлипопротеидемии наблюдаются гипо- и дислипопротеидемии. Примером может быть *абеталипопротеидемия* (или акантоцитоз), возникающая при синдроме Бассена—Корнцвейга, который развивается вследствие аутосомно-доминантного нарушения образования апопротеина В и ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП и со-

проводятся неврологическими нарушениями, мальабсорбцией и акантоцитозом (см. “Гемолитические анемии” в главе XXIII “Патологическая физиология системы крови”). *Анальфапротеидемия* — аутомно-рецессивная болезнь, вызванная отсутствием апопротеина А и ЛПВП (тенжерская болезнь). При этой болезни нарушается транспорт холестерина от тканей к печени, возникает гепатоспленомегалия.

Гипобеталипопротеидемия наследуется по аутомно-доминантному типу, сопровождается снижением уровня ЛПНП и торможением развития атеросклероза.

Жировая инфильтрация и жировая дистрофия

Жиры, поступающие в ткани, окисляются или депонируются. Если накопление происходит вне клеток жировой ткани, это свидетельствует о жировой инфильтрации. Сочетание инфильтрации с нарушением структуры цитоплазмы данных клеток определяется как *жировая дистрофия*.

Этиология. Причиной жировой инфильтрации нередко является снижение активности гидролитических или окислительных ферментов (при отравлении фосфором, мышьяком, хлороформом, вирусной инфекции, авитаминозе). Чаще всего наблюдается *жировая инфильтрация печени*. К ней может привести любое нарушение, которое дезинтегрирует обмен и синтез липидов в печени: 1) усиленный липогенез; 2) замедление окисления жирных кислот; 3) повышенный липолиз жировой ткани; 4) замедленное выведение ЛПОНП. Продукция ЛПОНП в печени нуждается в объединении процессов синтеза белков и липидов. Нарушение синтеза белка при синтезе даже минимального количества триглицеридов обуславливает аккумуляцию жиров в печени, поскольку нарушается образование их водорастворимых транспортных форм. Неполюценное питание, дефицит аминокислот и АТФ нарушают синтез апопротеинов и замедляют образование липопротеидов. К такому же результату приводит усиленный липолиз в жировой ткани при голодании или сахарном диабете, когда нарушается введение липидных и белковых предшественников в обмен липопротеидов.

В патогенезе жировой инфильтрации большую роль играет нарушение образования фосфолипидов. Достаточное содержание их в печени обеспечивает диспергирование жира и возможность выведения его из печени. Фосфолипиды входят в состав β -липопротеидов и облегчают их выведение из клеток печени. Часть жирных кислот принимает участие в образовании фосфолипидов и в их составе выводится из печени. Кроме того, в молекуле фосфолипидов жирные кислоты лучше окисляются. Необходимыми компонентами основного фосфолипида печени — лецитина — являются холин и метионин, который отдает свою метильную группу для его образования. Поэтому недостаток в пище холина, метионина и других липотропных веществ (инозит, нуклеиновые кислоты) вызывает развитие *алипотропной жировой инфильтрации печени*. К такому же результату приводит дефицит эндогенного липотропного фактора — липокаина, который образуется в эпителии мелких протоков поджелудочной железы. Липокаин активирует образование фосфолипидов в печени, окисление в ней жирных кислот и предотвращает ожирение печени. Дефицит этого фактора играет важную роль в патогенезе ожирения печени у больных сахарным диабетом.

Нарушение синтеза холина возможно в случае дефицита цианокобаламина, фолиевой и пантотеновой кислот.

НАРУШЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО ЖИРОВОГО ОБМЕНА

Одним из важнейших нарушений промежуточного обмена жиров является усиление кетогенеза. Кетоновые тела, образующиеся в процессе β -окисления жирных кислот, занимают одно из центральных мест в системе обеспечения организма энергией, конкурируя относительно этого с глюкозой. При невозможности использования глюкозы в качестве источника энергии в организме усиливаются липолиз и кетогенез, развивается *кетоацидоз*. Такой кетоацидоз можно наблюдать и в физиологических условиях (физическая работа, эмоциональное напряжение, поздние сроки беременности); он непродолжительный, а уровень кетоновых тел в крови не превышает 0,1 мкмоль/л, поскольку происходит быстрая утилизация их как энергетического сырья (*физиологический кетоацидоз*). В случае *патологического кетоацидоза* интенсивность образования кетоновых тел превышает скорость их утилизации. Как правило, это происходит в результате усиления липолиза в жировой ткани, когда печень не использует все жирные кислоты для синтеза триглицеридов и часть их вовлекается в процесс β -окисления и кетогенеза. Таково происхождение кетоацидоза при голодании, сахарном диабете. При значительном накоплении кетоновых тел в крови (свыше 0,1 мкмоль/л, а иногда — до 20 мкмоль/л) возникает угроза жизни в результате метаболического ацидоза.

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ЖИРОВ В ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Жировая ткань характеризуется высоким уровнем метаболизма, интенсивным кровоснабжением и является своего рода энергетическим аккумулятором, способным к саморегенерации. Накопление в ней энергии в виде нейтральных жиров происходит после каждого приема пищи, а мобилизация энергии — в любое время под влиянием импульсов, высвобождающих жирные кислоты.

Роль нервной системы в регуляции жирового обмена подтверждают данные о том, что длительное эмоциональное напряжение обуславливает мобилизацию жира из жировых депо и снижение массы тела. То же наблюдается и при раздражении симпатических нервов. Десимпатизация препятствует выходу жиров из депо. Раздражение парасимпатических нервов сопровождается отложением жира.

Если на протяжении длительного времени накопление энергии превышает ее затраты, развивается ожирение.

Жировым клеткам свойственны все три пути метаболизма — гликолиз, пентозный цикл и цикл Кребса, в результате которых осуществляются синтез жирных кислот, липогенез и липолиз. На рис. 16 показана роль нервной системы и гормонов в депонировании жиров и липолизе.

Липолиз инициируется норадреналином посредством взаимодействия с β_3 -адренорецепторами и глюкагоном с помощью цАМФ, активирующего триглицеридную липазу. Среди гормональных факторов, которые оказывают жиромобилизующий эффект, также следует отметить соматотропин, тиротропин, трийодтиронин и тироксин. Известно, что в период усиленного роста, а также в случае гипертиреоза наступает значительное снижение массы тела. Стимулирует липолиз и выделенный из аденогипофиза β -липотропин.

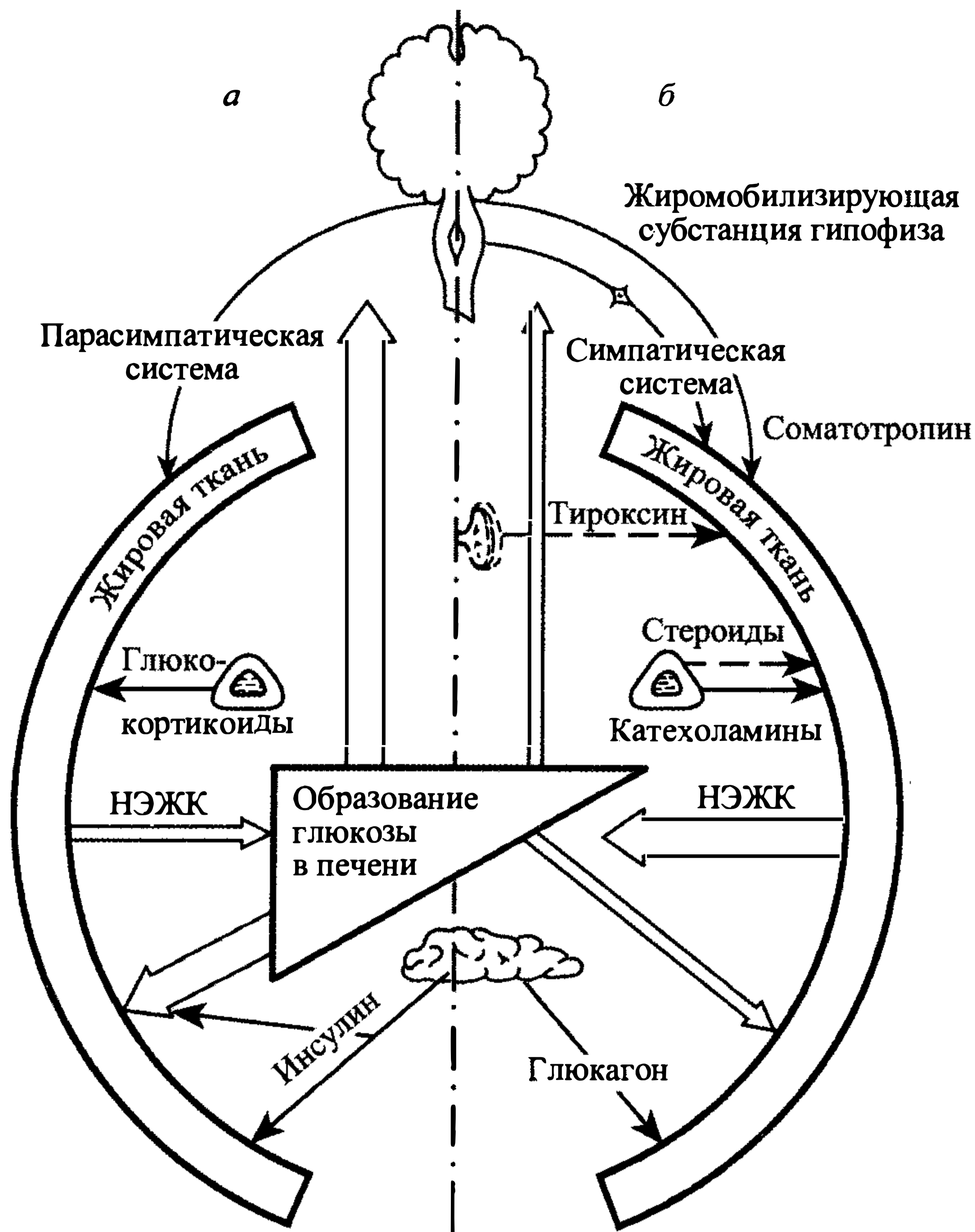


Рис. 16. Нейрогуморальная регуляция жирового обмена:
 а — факторы, способствующие депонированию; б — факторы, обуславливающие мобилизацию жиров

Глюкокортикоиды способствуют усилению мобилизации жира из жировой ткани и тормозят липогенез. Однако этот эффект может перекрываться другими: способностью вызывать гипергликемию и стимулировать секрецию инсулина, который активирует липогенез в адипоцитах и накопление гликогена в печени, что обуславливает торможение мобилизации жиров и отложение их в жировой ткани; способностью в высоких дозах задерживать жиромобилизирующее и стимулирующее окисление жиров действие соматотропина. Этим можно объяснить накопление жира в жировых депо при гиперкортицизме (синдром Кушинга и болезнь Иценко—Кушинга). Кортикотропин, стимулируя секрецию глюкокортикоидов, может влиять на жировой обмен в том же направлении, но, кроме того, оказывает еще и экстраадреналовое жиромобилизирующее действие.

Липогенез (анаболические процессы в липоцитах) индуцируется инсулином и α_2 -адреномиметиками. Инсулин стимулирует синтез нейтральных жиров из глюкозы и жирных кислот, тормозит липолиз, снижает уровень глюкозы в крови,

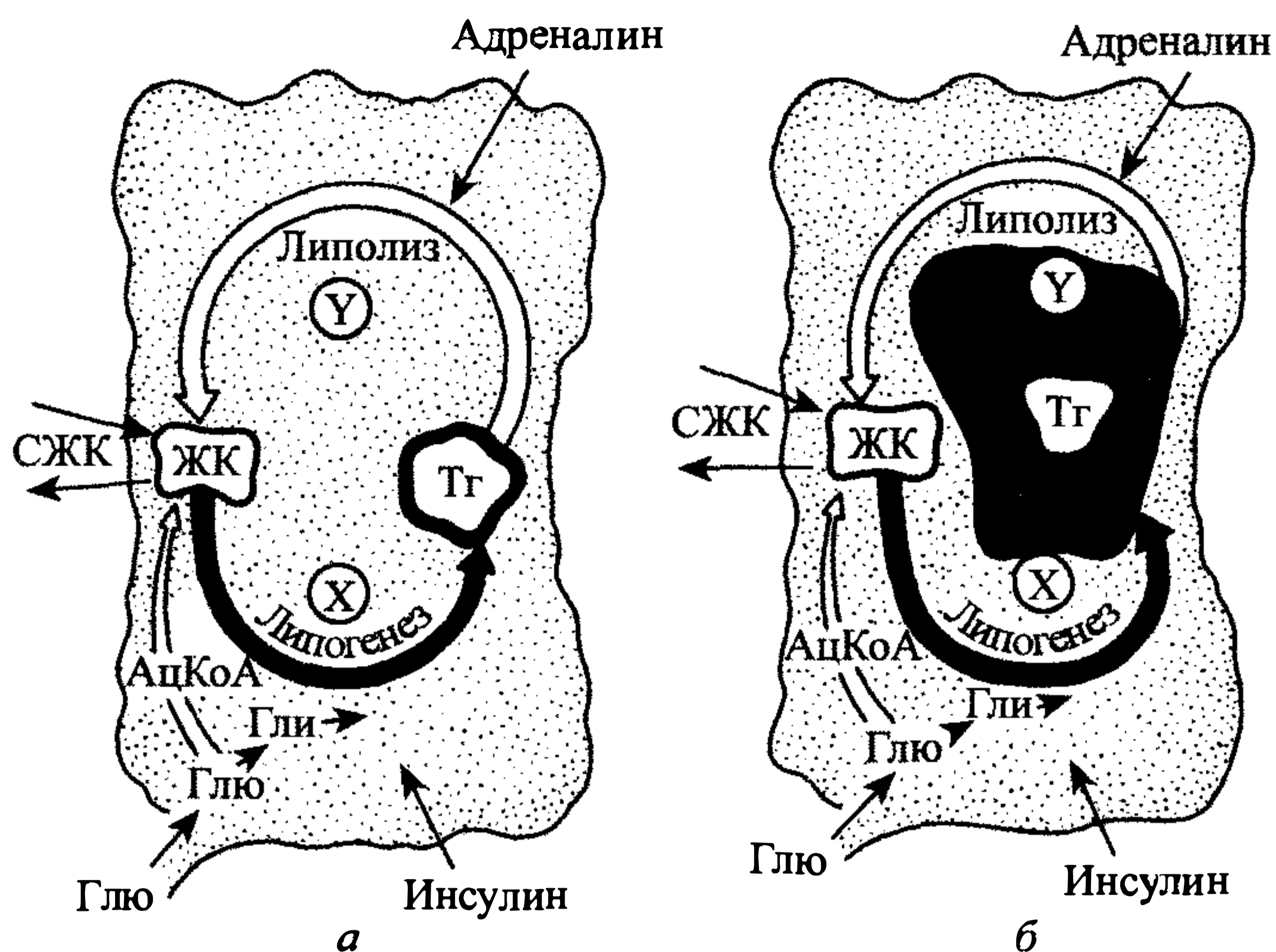


Рис. 17. Влияние инсулина и адреналина на липогенез и липолиз в адипоците в норме (а) и при ожирении (б) (по Я. Татонь, 1981): СЖК — свободные жирные кислоты; ЖК — жирные кислоты; Тг — триглицериды; Глю — глюкоза; Гли — глицерин; X — липогенез; Y — липолиз; АцКоА — ацетилКоА

что усиливает аппетит. На рис. 17 показана роль инсулина и адреналина в метаболизме жира в липоцитах и соотношении процессов липогенеза и липолиза.

Влияние гормонов на метаболизм жира в липоцитах осуществляется посредством специфических рецепторов. Дефицит инсулиновых рецепторов или снижение их чувствительности может быть причиной резистентности тканей к нему, способен индуцировать гипергликемию и компенсаторный гиперинсулинизм.

Синтез и распад триглицеридов регулируются также уровнем глюкозы в крови. Если возникает избыток глюкозы, то усиливается секреция инсулина, и часть глюкозы и НЭЖК изымается из обращения и откладывается в жировых депо; при дефиците глюкозы из депо мобилизуются жиры. Этот процесс саморегуляции является одним из звеньев сложной системы регуляции жирового обмена, который осуществляется нервной и эндокринной системами.

Ожирение

Ожирение — это избыточное отложение жира в жировой ткани. Среди взрослого населения экономически развитых стран от 30 до 60 % лиц имеют массу тела, которая на 20 % и более превышает норму. Чаще всего ожирение развивается у женщин, преимущественно после 50 лет.

Общепринятым показателем нормального или патологического отложения жира в организме является индекс массы тела (ИМТ), который оценивает соответствие массы и поверхности тела человека по разработанной еще в 1869 г. А. Кетеле формуле: $ИМТ = m/h^2$ кг/м². При нормальном отложении жира ИМТ варьирует от 18,5 до 24,9 кг/м². ИМТ, превышающий 30 кг/м², свидетельствует о развитии ожирения. Поскольку в этой формуле поверхность тела вычисляется

упрощенно по росту человека, к оценке ИМТ следует относиться с осторожностью. В частности, индекс применим только ко взрослым со средней мышечной массой.

Классификация. В зависимости от этиологии различают *первичное* (алиментарно-конституциональное, наследственное) и *вторичное*, или *симптоматическое* (церебральное и эндокринное) ожирение.

Согласно патогенетической классификации ожирения, учитывающей размеры и количество адипоцитов, выделяют два вида ожирения: гипертрофическое и гиперпластическое.

Гипертрофическое ожирение зависит от содержания жира в каждом адипоците, количество которых остается стабильным. Повышение массы тела при таком ожирении ограничено максимальным объемом адипоцитов.

Гиперпластическое ожирение связано с увеличением количества адипоцитов, что зависит от генетических факторов или влияний, регулирующих морфогенез жировой ткани в эмбриональный период и период раннего детства, например, гипергликемия у беременной или перекармливание ребенка в первые месяцы жизни. Новообразование адипоцитов возможно также в препубертатный и преклимактерический периоды. Гиперпластическое ожирение возникает раньше, может сопровождаться значительным избытком массы тела и более резистентно к диетотерапии.

По клиническим признакам выделяют: *андроидный* (абдоминальный, висцеральный, центральный, яблочный) *тип ожирения*, когда жир откладывается в верхней половине туловища и на животе, а также в сальнике и брыжейке (наблюдается чаще у мужчин), и *гиноидный* (грушевидный) — в нижней половине туловища, на бедрах (у женщин). Андроидный тип ожирения чаще осложняется атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа.

Этиология. Ожирение является следствием нарушений энергетического обмена. В его возникновении играют роль внутренние и внешние факторы, которые изменяют поведение человека относительно питания. ***Чрезмерное употребление пищи является основным условием развития ожирения, а его причиной служит нарушение регуляции пищевого поведения.***

К счастью, здоровый человек не нуждается в постоянном подсчете потребленных и израсходованных калорий. За него это делает сложная физиологическая система регуляции энергетического гомеостаза, которая поддерживает постоянство массы тела (массостат, липостат) за счет регуляции аппетита. Центральным звеном в данной системе являются нейроны ядер гипоталамуса; в вентромедиальных ядрах расположен центр сытости, а в вентролатеральных — центр голода (аппетита). В кортикальной части лимбической системы (миндалевидный комплекс) находятся нейроны, регулирующие эмоциональную окраску пищевого поведения, а в стволе мозга — центры, получающие информацию от пищеварительного тракта и печени. Аркуатное (дугообразное) ядро промежуточной зоны гипоталамуса интегрирует гормональные и метаболические сигналы, поступающие с периферии, и генерирует сигналы, регулирующие энергетический гомеостаз и пищевое поведение.

Главными периферическими органами, посылающими в ЦНС информацию о поступлении, аккумуляции и расходовании энергетических субстратов, являются желудок, кишечник, островки Лангерганса и жировая ткань. Желудок и двенадцатиперстная кишка голодного человека выделяют в кровь полипептидный

гормон — грелин, стимулирующий аппетит. После приема пищи синтез грелина прекращается, но усиливается синтез холецистокинина (ХЦК), подавляющего желание есть. Также угнетает аппетит желудочный гормон обестатин, представляющий собой часть молекулы препрогрелина, и кишечный пептид YY. После еды в крови повышается уровень глюкозы и начинает синтезироваться инсулин. Нейроны ствола мозга и гипоталамуса чувствительны к глюкозе и содержат инсулиновые рецепторы, что объясняет их влияние на ослабление чувства голода. Кроме того, аппетит могут снижать амилин, глюкагоноподобный пептид 1-го типа, нейротензин, панкреатический полипептид, соматостатин, бомбезин, серотонин и другие гормоны, а также агонисты α_1 -, β_2 - и β_3 -адренорецепторов, тогда как стимуляция α_2 -адренорецепторов, дофаминергических и ГАМК-ергических структур повышает аппетит.

Все перечисленные факторы обеспечивают кратковременную регуляцию приема пищи, следовательно, поддерживают энергетический баланс. Однако в последнее время стало ясно, что главную роль в пищевом поведении и поддержании массы тела играет **лептин** — белковый гормон, продуцируемый “сытыми” жировыми клетками вследствие активации гена *ob*. Лептин информирует головной мозг о достаточности энергетических запасов, вызывает чувство сытости, угнетает секрецию инсулина, а также усиливает теплопродукцию, повышает липолиз и окисление жиров. При голодании уровень лептина снижается.

В адипоцитах также выявлен цитокин **кахексин** (ФНО- α). Это противоинсулиновый фактор, который тормозит липогенез, угнетает аппетит, активирует катаболизм, принимает участие в механизме инсулинорезистентности. В адипоцитах тучных людей образование ФНО- α повышено. Однако в плазме крови концентрация ФНО- α , как правило, существенно не изменяется, что указывает на его паракринное, а не эндокринное действие.

Хотя рецепторы лептина, инсулина, грелина, серотонина и других гормонов имеются на нейронах различных участков головного мозга, главным местом рецепции этих гормонов является аркуатное ядро. Это связано с тем, что здесь располагаются две группы нейронов, интегрирующих и координирующих периферические гормональные сигналы из пищеварительного канала и жировой ткани. Одна группа нейронов синтезирует нейропептид Y (НПУ, NPY) и агутисвязывающий белок (AgCB, AgRP), которые, воздействуя на латеральную зону гипоталамуса, стимулируют выработку в нем нейропептидов — меланинконцентрирующего гормона (МКГ) и орексина, возбуждающих аппетит, снижающих термогенез и вызывающих ожирение. Грелин стимулирует НПУ/AgCB-нейроны, а серотонин, инсулин и лептин их угнетают. Другая группа нейронов вырабатывает проопиомеланокортин (ПОМК, POMC) и транскриптеры, родственные кокаину и амфетамину (ТРКА, или кокаин-амфетаминзависимый пептид, CART), которые угнетают аппетит и вызывают анорексию. ПОМК/ТРКА-нейроны стимулируются лептином, инсулином, серотонином, глюкозой и, возможно, другими гормонами и медиаторами.

ПОМК представляет собой прогормон, из которого в аденогипофизе образуются кортикотропин и β -липотропин, а в промежуточной доле гипофиза и аркуатном ядре гипоталамуса — β -эндорфины и пептиды меланокортина: α -меланокортстимулирующий гормон (α -МСГ), β -МСГ и γ -МСГ. Пептиды меланокортина активируют рецептор меланокортина 4-го типа (МК4-Р, MC4-R), что приводит к

угнетению аппетита, усилению активности симпатoadреналовой системы, которая посредством воздействия на α -адренорецепторы замедляет синтез инсулина, а с помощью β_3 -адренорецепторов активирует липолиз и термогенез. Таким образом, МК4-Р выполняет ключевую функцию в регуляции энергетического гомеостаза. Тем более, что активация грелином НПУ/AgСБ-нейронов и их влияние на центр голода в ядрах вентролатерального гипоталамуса также опосредуются МК4-Р; блокада этих рецепторов активирует образование нейропептидов, стимулирующих аппетит и замедляющих окисление жиров (см. выше).

В основе *первичного ожирения* лежит полигенный тип наследования, а способствуют его развитию чрезмерное употребление пищи и гиподинамия.

Согласно современным представлениям, *первичное ожирение обусловлено преимущественно наследственным нарушением адипоцитарно-гипоталамических информационных взаимоотношений, влияющих на пищевое поведение человека.*

Наследоваться могут структура и функции систем, которые регулируют пищевое поведение, особенности метаболизма адипоцитов и миоцитов. Об этом свидетельствуют результаты наблюдений за развитием ожирения в нескольких поколениях одной семьи. Выявлена высокая конкордантность по этим признакам у однойяцевых близнецов.

У детей в семьях с ожирением лептиновую недостаточность диагностируют в 70—80 % случаев: в 20 % наблюдают абсолютную лептиновую недостаточность, в 80 % — гиперлептинемическую форму с относительной лептиновой недостаточностью. Описаны мутации гена лептина у человека. Это совпадает с данными экспериментов. В частности существуют две формы генетического ожирения у мышей: лептинопеническая, связанная с дефектом гена лептина, и гиперлептинемическая, при которой уровень лептина нормальный или повышен, но на нейронах ядер гипоталамуса имеется недостаточное количество лептиновых рецепторов.

Мутация гена ПОМК была выявлена у рыжеволосых детей с гиперфагией и ожирением. У них отсутствовал синтез кортикотропина и α -МСГ.

Описаны также рецессивные и доминантные мутации гена МК4-Р, приводившие к ожирению и гиперинсулинемии. Предполагается, что 5 % случаев тяжелого ожирения у детей обусловлены именно мутациями МК4-Р. В целом считается, что с ожирением может быть связана мутация более 600 генов.

Причиной вторичного ожирения также служат факторы, нарушающие баланс энергии, но оно *возникает при первично нормальных взаимосвязях гипоталамуса и адипоцитов.*

Основные виды вторичного ожирения — эндокринное и церебральное.

Эндокринное ожирение развивается при некоторых эндокринных заболеваниях в результате замедления обмена веществ (гипофункция щитовидной и половых желез), чрезмерного преобразования углеводов в жиры (гиперинсулинизм), нарушения жиромобилизирующего влияния гормонов при патологии гипофиза, надпочечников, щитовидной и половых желез.

Церебральное ожирение наблюдается при травмах, опухолях головного мозга, энцефалитах, менингитах. Аналогом такого ожирения у человека является экспериментальное электролитическое разрушение вентромедиальных ядер у крыс, кошек и обезьян, вызывающее гиперфагию с дальнейшим развитием *гипоталамического ожирения.*

Данный вид ожирения может возникать после отравления ауротиоглюкозой, которая выборочно повреждает вентромедиальные ядра гипоталамуса.

Стимуляция β -адренорецепторов снижает аппетит и активизирует липолиз, поэтому длительный прием β -адреноблокаторов при лечении артериальной гипертензии приводит к *абдоминальному ожирению*.

Изменения, на которые реагирует пищеварительный центр, могут быть причиной продолжительного пищевого возбуждения и вследствие этого — *алиментарного ожирения*. Так, любое состояние, при котором устойчиво снижается уровень глюкозы в крови, например, усиление функции В-клеток островков поджелудочной железы, сопровождается чувством голода, что обуславливает возможность переедания.

В функционировании пищеварительного центра важное значение имеет импульсация, поступающая в ствол головного мозга из рецепторов пищеварительного канала. Растяжение желудка до определенной степени тормозит активность пищеварительного центра. В случае снижения чувствительности нервных окончаний в стенке желудка торможение пищеварительного центра происходит лишь после чрезмерного его растяжения, которое также создает предпосылки для переедания и ожирения.

Нарушение баланса энергии возможно и после перехода от физического труда к образу жизни, исключающему значительное физическое напряжение, если предыдущая степень возбудимости пищеварительного центра сохранилась. При нормальной функции пищеварительного центра ожирение может быть связано с нарушением мобилизации жиров из жировых депо — источника энергии.

Как отмечалось выше, регуляция процесса мобилизации и отложения жиров осуществляется нервной и эндокринной системами. Так, снижение тонуса симпатической нервной системы может вызвать задержку мобилизации и выхода жиров из жировой ткани. У кошек после одностороннего пересечения брюшного нерва в случае голодания количество жира в околопочечной (паранефральной) клетчатке оказалось большим на денервированной стороне.

При болезни Барракера—Симонса — прогрессивной липодистрофии, обусловленной поражением центров промежуточного, спинного мозга и узлов симпатического ствола, наблюдается исчезновение жира из жировой ткани в области головы и грудной клетки с одновременным отложением его в нижней половине туловища.

В развитии ожирения также имеют значение питание матери в период беременности, ребенка — в раннем детстве; типы безусловных рефлексов, связанных с питанием; родственные, национальные традиции; уровень материального достатка; двигательная активность.

В основе **патогенеза** ожирения лежит первичное или вторичное нарушение липостата. Ожирение неблагоприятно влияет на жизнедеятельность организма. В молодом возрасте, когда адаптационные возможности выражены лучше, отрицательное действие ожирения проявляется в меньшей степени. С возрастом количество осложнений, связанных с ожирением, возрастает. Смертность среди больных с ожирением в возрасте 20—24 лет на 3 %, а в возрасте 40—45 лет — на 50 % выше, чем у лиц с нормальной массой тела.

Вследствие преимущественного **нарушения жирового обмена** ускоряется синтез триглицеридов, нарушается способность к мобилизации жировых резервов,

наблюдаются гиперлипемия, повышение уровня свободных жирных кислот, гиперхолестеринемия. У человека с ожирением возможна жировая инфильтрация печени.

Нарушение углеводного обмена проявляется замедлением обмена глюкозы, повышением уровня гликогена в печени. В мышечной ткани нарушается утилизация глюкозы, несмотря на гиперинсулинизм. Снижение дыхательного коэффициента до 0,70—0,74 свидетельствует о том, что в качестве источника энергии используются преимущественно жирные кислоты.

Нарушение белкового обмена определяется снижением уровня общего белка за счет альбуминов, повышением тромбогенных свойств крови, общей коагуляционной активности и уровня фибриногена, угнетением фибринолиза. Все это обуславливает возникновение тромбоза.

В связи с отложением большого количества жира и повышением нагрузки на большинство жизненно важных органов ожирение служит причиной функциональных изменений в них, а также нарушения метаболизма.

Отложение жира в миокарде вызывает значительное снижение сократительной функции сердца. Ожирение часто сопровождается атеросклерозом, повышением артериального давления, свертываемости крови, тромбозом. При этом ухудшается легочная вентиляция, уменьшается жизненная емкость легких, возникает склонность к застою крови и развитию хронического воспаления в дыхательных путях. Одышка возникает даже при незначительной физической нагрузке. Развивается циркуляторная и дыхательная гипоксия.

Сочетание ожирения с сахарным диабетом наблюдается при инсулинорезистентности, обусловленной усиленной продукцией адипоцитами кахексина, который снижает чувствительность инсулиновых рецепторов печени, мышц и других органов. Компенсаторная гипертрофия и гиперплазия В-клеток островков поджелудочной железы, обеспечивая повышенную секрецию инсулина (гиперинсулинизм) для преодоления резистентности, в дальнейшем сменяется их истощением. Ожирение является фактором риска возникновения сахарного диабета 2-го типа.

Лечение. Этиотропная терапия больных с ожирением посредством коррекции эндокринных и неврологических нарушений более эффективна при вторичном ожирении.

Патогенетическую терапию, которая заключается в нормализации энергетического баланса, применяют при различных видах ожирения. Это, в частности, угнетение аппетита (использование аноректических средств, тормозящих активность центра голода), увеличение физической нагрузки, снижение энергетической ценности пищи при достаточном ее объеме. При абсолютной лептиновой недостаточности эффективно введение больным лептина. В последнее время прибегают к хирургическим вмешательствам для уменьшения объема желудка. Используют также лечебное голодание.

Похудение

Похудение (истощение) — это снижение жирового запаса организма. Крайняя степень истощения, сопровождающаяся потерей 50 % массы тела, называется *кахексией*. Экзогенная кахексия возникает при голодании, эндогенная — при нейрогенной анорексии, гиперпродукции кахексина и других веществ, которые

угнетают центр голода (пищеварительный центр) и стимулируют катаболизм. Так, раковая кахексия, раневое и ожоговое истощение обусловлены влиянием кахексина, сахарный диабет 1-го типа — отсутствием анаболического действия инсулина и катаболическим влиянием глюкокортикоидов.

Истощение наблюдается также при глюкагономе, соматостатиноме как следствие активации липолиза в адипоцитах, а при гипокортицизме — в результате недостаточной секреции глюкокортикоидов.

ЛИПИДОЗ

Липидоз — общее название наследственных или приобретенных болезней, которые относятся к болезням накопления, характеризуются нарушением жирового обмена и обусловлены дефектами специфических лизосомных гидролаз.

Болезнь Вольмана (болезнь накопления эфиров холестерина) — редкое ауто-сомно-рецессивное наследственное заболевание, которое в первые недели сопровождается рвотой, диареей со стеатореей, гепатоспленомегалией и двусторонним кальцинозом надпочечников. Дети большей частью умирают в возрасте 6 мес. Генетический дефект — отсутствие кислой липазы лизосом — приводит к накоплению эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах печени, селезенки, надпочечников, гемопоэтической ткани и тонкой кишке.

Болезнь Шюллера—Христиана проявляется отложением холестерина и его эфиров в клетках грануляционной ткани, которая разрастается в костях и большинстве внутренних органов. Характерны деструктивные изменения в костях.

При некоторых патологических состояниях, наследуемых по ауто-сомно-рецессивному типу, наблюдается чрезмерное отложение в тканях фосфолипидов. Так, при **болезни Гоше** отсутствует фермент глюкоцереброзидаза, вследствие чего цереброзиды (группа гликофинголипидов) откладываются в макрофагах селезенки, печени, лимфатических узлов и костного мозга. Ведущими симптомами болезни являются сплено- и гепатомегалия, а также изменения в костях (остеопороз).

При **болезни Ниманна—Пика** фосфатид сфингомиелин откладывается в мононуклеарных фагоцитах внутренних органов и ЦНС. Генетический дефект — дефицит сфингомиелиназы. Характеризуется значительным увеличением печени и селезенки, задержкой психического развития ребенка, развитием слепоты и глухоты. Дети большей частью умирают в возрасте до 2 лет. Наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу.

Амавротическая идиотия — общее название наследственных заболеваний из группы болезней накопления, которые возникают вследствие отложения ганглиозидов в клетках ЦНС. Характерно снижение интеллекта, ухудшение зрения в результате атрофии зрительных нервов. Наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу.

Нарушение холестерина обмена описано в главе XXV “Патологическая физиология расстройств кровообращения, связанных с нарушением функции сосудов”.

НАРУШЕНИЕ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА

Поскольку белки занимают главное место в процессах жизнедеятельности организма (“жизнь — это способ существования белковых тел”), нарушение их обмена является звеном патогенеза всех патологических процессов. Чтобы получить общее представление о нарушениях белкового обмена, нужно рассмотреть понятие “*азотистый баланс*”. У здорового взрослого человека количество азотистых веществ, получаемых с пищей, равно тому количеству, которое выводится из организма. В растущем организме, в период беременности, при избыточной секреции или после введения гормонов анаболического действия, а также в случае усиленного питания после изнурительных болезней азота выводится меньше, чем поступает, т. е. анаболические процессы преобладают над катаболическими. Это *положительный азотистый баланс*. *Отрицательный азотистый баланс* наблюдается при потере белков или повышенном расходе их организмом во время голодания, в случае потери белков через почки (протеинурия), кожу (ожоги), кишечник (понос), при тиреотоксикозе, лихорадке и т. п.

Нарушение белкового обмена возможно на всех этапах, начиная со всасывания и заканчивая выведением из организма конечных продуктов. Нарушения переваривания и всасывания белков описаны в главе XXVII “Патологическая физиология пищеварения”, а нарушения их синтеза и распада — в главе V “Патологическая физиология клетки”.

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ

Нарушение трансаминирования и окислительного дезаминирования. Процессы трансаминирования и дезаминирования имеют универсальное значение для всех живых организмов: трансаминирование способствует синтезу аминокислот, дезаминирование — их разрушению.

Суть реакции трансаминирования состоит в обратном переносе аминогруппы с аминокислоты в α -кетокислоту без промежуточного образования свободного иона аммония. Реакция катализируется специфическими ферментами аминотрансферазами (трансаминазами), кофакторами которых являются фосфорилированные формы пиридоксина (пиридоксальфосфат и пиридоксаминфосфат).

Нарушения реакций трансаминирования могут возникать по нескольким причинам, прежде всего — в результате дефицита пиридоксина (беременность, угнетение сульфаниламидными препаратами кишечной микрофлоры, торможение синтеза пиридоксальфосфата при лечении фтивазидом). Снижение актив-

ности аминотрансфераз происходит также в случае угнетения синтеза белков (голодание, тяжелая патология печени). Если в некоторых органах возникает некроз (инфаркт миокарда или легких, панкреатит, гепатит и др.), то вследствие разрушения клеток тканевые аминотрансферазы поступают в кровь, и повышение их активности в крови при такой патологии является одним из диагностических критериев. В изменении скорости трансминирования важную роль играют нарушение соотношения субстратов реакции, а также влияние гормонов, особенно глюкокортикоидов и гормонов щитовидной железы, стимулирующих этот процесс.

Угнетение процесса окислительного дезаминирования, в результате которого распадаются неиспользованные аминокислоты, обуславливает повышенную концентрацию их в крови — *гипераминоацидемию*. Последствиями этого являются усиленная экскреция аминокислот почками (*аминоацидурия*) и изменение соотношения отдельных аминокислот в крови, что создает неблагоприятные условия для синтеза белковых молекул. Дезаминирование нарушается при дефиците компонентов, которые прямо или косвенно принимают участие в этой реакции (пиридоксин, рибофлавин, никотиновая кислота), а также при гипоксии, голодании (белковая недостаточность).

Нарушение декарбоксилирования. Этот процесс является важным, хотя и не универсальным направлением белкового обмена, и происходит с образованием углекислого газа и биогенных аминов. Декарбоксилированию подвергаются лишь некоторые аминокислоты: гистидин преобразуется в гистамин, тирозин — в тирамин, γ -глутаминовая кислота — в γ -аминомасляную кислоту (ГАМК), 5-гидрокситриптофан — в серотонин, производные тирозина (3,4-диоксифенилаланин) и цистина (L-цистеиновая кислота — соответственно в 3,4-диоксифенилэтиламин (дофамин) и таурин.

Биогенные амины, как известно, имеют специфическую биологическую активность, и увеличение их количества может вызвать определенные патологические изменения в организме. Большое количество биогенных аминов может быть результатом не только усиленного декарбоксилирования соответствующих аминокислот, но и угнетения окисления аминов и нарушения связывания их белками. Например, при гипоксии, ишемии и деструкции тканей (травма, облучение и т. п.) замедляются окислительные процессы, тем самым способствуя усилению декарбоксилирования. Избыток биогенных аминов (особенно гистамина и серотонина) в тканях может обусловить значительное нарушение местного кровообращения, повышение проницаемости сосудистой стенки и повреждение нервного аппарата.

Наследственные нарушения обмена некоторых аминокислот

Метаболизм аминокислот детерминируется определенным количеством и активностью соответствующих ферментов. Наследственные нарушения синтеза ферментов приводят к тому, что необходимая аминокислота не включается в метаболизм, а накапливается в биологических средах организма: крови, моче, кале, поту, спинномозговой жидкости. Клиническая картина в таких случаях обусловлена,

во-первых, наличием достаточно большого количества вещества, которое должно было метаболизироваться с помощью заблокированного фермента; во-вторых — дефицитом вещества, которое должно было образоваться.

Генетически обусловленных нарушений обмена аминокислот известно довольно много, все они наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Некоторые из них приведены в табл. 2.

Таблица 2. Наследственные нарушения обмена аминокислот, обусловленные дефицитом или низкой активностью ферментов

Аминокислота	Фермент	Клинические симптомы
Фенилаланин	Фенилаланингидроксилаза	Фенилкетонурия, фенилпировиноградная олигофрения
Тирозин	Оксидаза гомогентизиновой кислоты Тирозиназа	Алкаптонурия Альбинизм Тирозиноз
Аргинин	Ксантинооксидаза Аргининсукциназа	Ксантинурия Аргининсукцинатурия

Нарушение обмена фенилаланина. В норме фенилаланин преобразуется в тирозин. Если в печени нарушается синтез необходимого для этого фермента фенилаланингидроксилазы (схема 4), то окисление фенилаланина происходит посредством образования фенилпировиноградной и фенилмолочной кислот — развивается *фенилкетонурия*. Однако этот путь имеет малую “пропускную” способность, поэтому большое количество фенилаланина накапливается в крови, тканях и спинномозговой жидкости, что в первые же месяцы жизни новорожденного проявляется тяжелым поражением ЦНС и неизлечимым слабоумием. Вследствие недостаточного синтеза тирозина угнетается образование меланина, который обуславливает осветление кожи и волос. Кроме того, в результате повышенного образования фенилпировиноградной кислоты тормозится активность фермента дофамингидроксилазы, необходимого для синтеза катехоламинов (адреналина, норадреналина). Тяжесть наследственной патологии определяется комплексом всех этих нарушений. Больные умирают в детстве, если не проводится специальное лечение, заключающееся в постоянном, но осторожном (контроль аминокислотного состава крови) ограничении поступления фенилаланина с пищей. Раннюю диагностику заболевания нужно проводить сразу после рождения ребенка. Для этого применяют различные биохимические тест-системы.

Нарушение обмена тирозина. Обмен тирозина происходит несколькими путями. В случае недостаточного преобразования тирозина в гомогентизиновую кислоту (см. схему 4), что может быть обусловлено дефектом различных ферментов, тирозин накапливается в крови и выводится с мочой. Это нарушение называется *тирозинозом* и сопровождается печеночной и почечной недостаточностью и ранней смертью ребенка или лишь задержкой психомоторного развития. Если нарушение обмена тирозина происходит в момент окисления гомогентизиновой кислоты (см. схему 4), развивается *алкаптонурия*. Фермент, окисляющий гомогентизиновую кислоту (гомогентизинооксидаза), образуется в печени. В норме он настолько

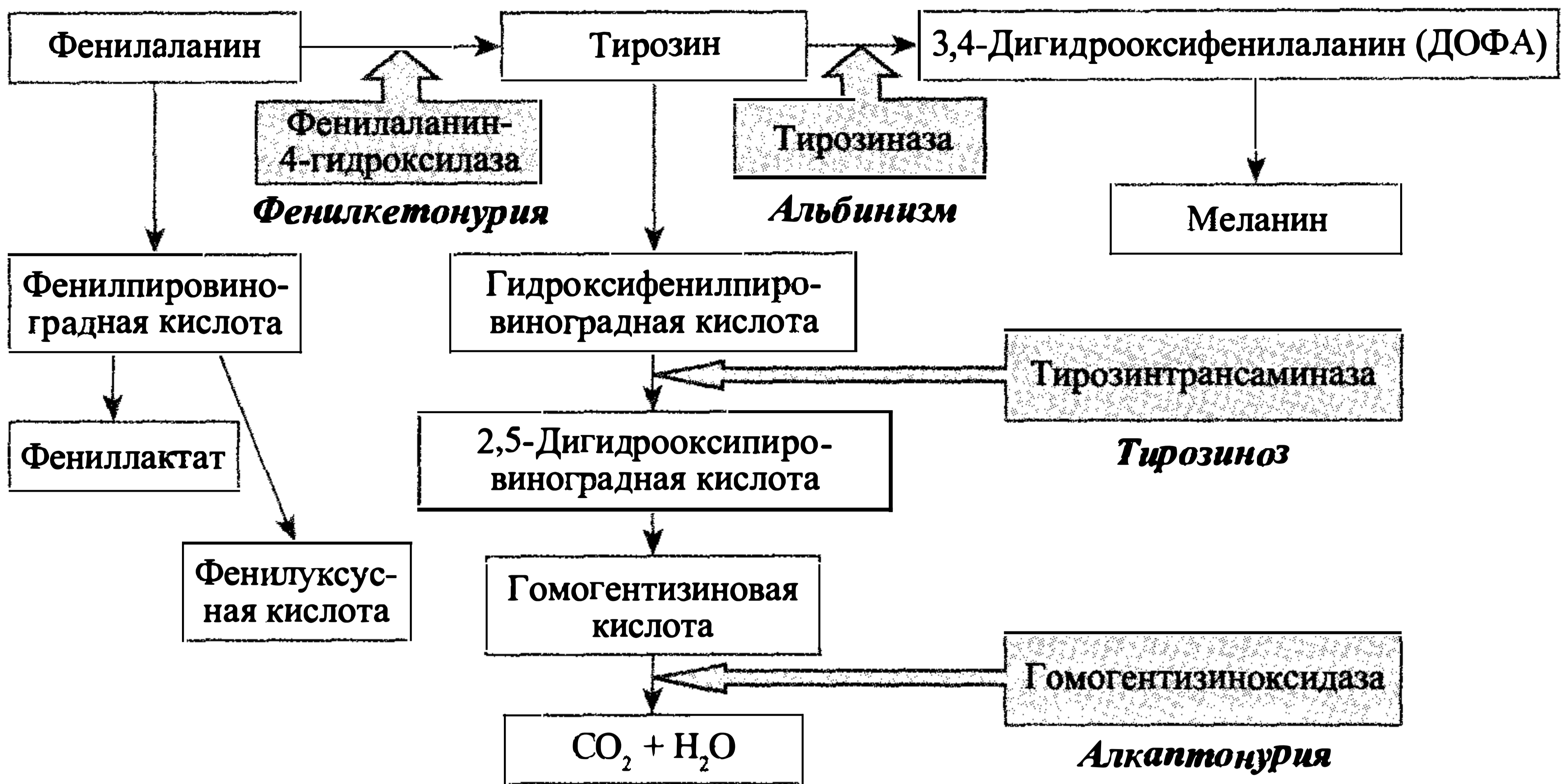


Схема 4. Блокада путей метаболизма фенилаланина и тирозина

быстро разрывает ее гидрохиноновое кольцо, что кислота “не успевает” попасть в кровь, а если и попала, то быстро выделяется почками. В случае наследственного дефекта этого фермента гомогентизиновая кислота в большом количестве накапливается в крови и моче. Моча больных алкаптонурией на воздухе или после добавления щелочи становится черной. Это объясняется окислением гомогентизиновой кислоты кислородом воздуха и образованием в ней алкаптона (от лат. *alcapton* — захватывающий щелочь). Гомогентизиновая кислота с током крови поступает в ткани — хрящевую, сухожилия, связки, внутренний слой стенки аорты, вследствие чего образуются темные пятна в области ушей, носа, щек, на склерах. Алкаптон делает хрящи и сухожилия хрупкими, что иногда приводит к тяжелым изменениям в суставах.

Также тирозин — это исходный продукт для образования пигмента меланина, содержащегося в коже и волосах. Если преобразование тирозина в меланин замедленно вследствие наследственного дефицита тирозиназы (см. схему 4), возникает *альбинизм*, который сопровождается повышением чувствительности кожи к солнечному свету и нарушением зрения.

И наконец, тирозин является предшественником тироксина. В случае недостаточного синтеза фермента, который катализирует взаимодействие тирозина со свободным йодом, нарушается образование гормонов щитовидной железы.

Нарушение обмена триптофана. Основной путь метаболизма триптофана, как и никотиновой кислоты (см. главу XIII “Патологическая физиология обмена витаминов”), обеспечивает синтез никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и НАДФ, которые играют важную роль в жизнедеятельности организма, будучи коферментами многих реакций обмена, а значительный дефицит этих веществ служит причиной развития *пеллагры*. Нарушение обмена триптофана также может сопровождаться изменением количества образующегося из него серотонина.

НАРУШЕНИЕ КОНЕЧНЫХ ЭТАПОВ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА

На конечных этапах белкового обмена могут нарушаться процессы образования азотистых продуктов (мочевина, аммоний, мочевая кислота) и выведения их из организма. Основным показателем нарушения образования и выделения мочевины и других азотистых продуктов обмена является изменение уровня и состава остаточного (небелкового) азота в крови (норма — 14,3—21,4 ммоль/л, или 20—30 мг%). Остаточный азот на 50 % состоит из азота мочевины, около 25 % его приходится на аминокислоты, остальное — на другие азотистые продукты. Немочевинная часть его получила название резидуального азота. Повышение уровня остаточного азота в крови — *гиперазотемия* — может быть результатом угнетения синтеза в печени мочевины из аммония (продукционная гиперазотемия) и нарушения выделительной функции почек (ретенционная гиперазотемия).

Нарушение синтеза мочевины наблюдается при некоторых патологических состояниях (дистрофические изменения в печени, гипоксия), а также может быть обусловлено наследственным дефектом. Наследственные нарушения синтеза мочевины обнаруживают при недостаточном образовании аргининсукцинатазиы (*аргининсукцинатаурия*), карбамоилфосфатсинтетазы и орнитинкарбамоилтрансферазы (*аммониемия*), а также аргининсукцинатсинтетазы (*цитруллинурия*).

Наиболее частым результатом нарушения синтеза мочевины является *накопление аммония в крови*. Аммоний служит причиной токсического поражения прежде всего ЦНС. Токсическое действие обусловлено связыванием его α -кетоглутаровой кислотой с образованием глутаминовой кислоты, которая присоединяет еще один ион аммония и превращается в глутамин. Изъятие вследствие этого α -кетоглутаровой кислоты из цикла Кребса приводит к нарушению синтеза АТФ с развитием энергодефицита нервных клеток.

НАРУШЕНИЕ БЕЛКОВОГО СОСТАВА КРОВИ

Изменениями количественного и качественного соотношения белков крови сопровождаются почти все патологические состояния, а также врожденные дефекты синтеза белков. Такие нарушения могут проявляться изменением общего количества белков (гипопротеинемия, гиперпротеинемия) или соотношением отдельных, в том числе и белковых фракций (диспротеинемия), на фоне нормальной концентрации общего белка в крови.

Гипопротеинемия возникает большей частью в результате уменьшения количества альбуминов; может быть приобретенной (при голодании, патологии печени, нарушенном всасывании белков) и наследственной. Также ее причиной служат выход белков из кровеносного русла (крово- и плазмопотеря, экссудация, трансудация) и потеря белков с мочой (протеинурия).

Гиперпротеинемия бывает преимущественно относительной (сгущение крови). Абсолютная гиперпротеинемия обычно обусловлена повышением уровня глобулинов (как правило, γ -глобулинов) вследствие активации синтеза иммуноглобулинов при миеломной болезни.

Диспротеинемия носит как приобретенный, так и наследственный характер. Условно различают дисглобулинемию, дисгаммаглобулинемию и дисиммуногло-

булинемию. При последней белковый состав крови является лишь отображением общей перестройки иммунной системы, в первую очередь ее гуморального звена. Примерами наиболее часто диагностируемой диспротеинемии могут быть гипергаммаглобулинемия, гипоальбуминемия, гипотрансферринемия, гипопротромбинемия, гипофибриногенемия в результате нарушения функций печени.

Изменения γ -глобулинов могут быть количественными и качественными. Качественно измененные γ -глобулины называются парапротеинами. Они относятся к иммуноглобулинам и преимущественно являются продуктами патологических клонов плазмоцитов, вырабатывающих антитела или отдельные их цепи (тяжелые, легкие). Увеличение их количества в крови — *моноклональная гипергаммаглобулинемия* — большей частью наблюдается при пролиферации соответствующих клонов плазмоцитов, обусловленной преимущественно опухолевым происхождением патологического процесса (миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема). Разновидностью парапротеинов являются также криоглобулины — патологические протеины со свойствами иммуноглобулинов, преципитируемые при охлаждении.

НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА НУКЛЕИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

Нарушение обмена пуриновых оснований. Конечным продуктом обмена пуриновых оснований (аденина и гуанина), которые входят в состав нуклеиновых кислот, является мочевая кислота. Нарушение ее синтеза и выведения приводит к *гиперурикемии* — достаточно распространенному патологическому синдрому (в различных популяциях частота возникновения гиперурикемии составляет от 2 до 18 %).

Ярчайшим примером нарушения синтеза и выведения мочевой кислоты и наиболее тяжелым вариантом первичной гиперурикемии является *подагра* (от греч. *podós* — нога, стопа; *áyρα* — захват, приступ; букв. пораженная нога, капкан).

Подагра была известна еще в древности и описана Гиппократом. Изучение ее началось в 1860 г., когда А. Гаррод, который сам страдал подагрой, сделал классическое описание болезни и установил, что у всех больных подагрой в суставах и периартикулярных тканях откладываются ураты — соли мочевой кислоты. Подагра — полигенное заболевание, развитие которого зависит от образа жизни человека (употребление большого количества мяса, алкогольных напитков, гиподинамия) и действия факторов окружающей среды (геохимические особенности территории и др.).

Генетическая предрасположенность к подагре определяется несколькими генами, среди которых наибольшее значение имеют патологические аллели гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (ГГФРТ) и фосфорибозилпирофосфатсинтетазы (ФРПС). ГГФРТ в нормальных условиях регулирует уровень фосфорибозилпирофосфата, превращая его в гуанозинмонофосфат и инозинмонофосфат, и таким образом тормозит образование мочевой кислоты из гипоксантина. У больных подагрой чаще выявляют варианты гена ГГФРТ (в настоящее время описаны около 60 аллельных вариантов этого гена), который кодирует фермент со сниженной активностью, а это приводит к образованию избыточного количества

мочевой кислоты. Аллельный полиморфизм гена ФРПС (известно 8 вариантов), наоборот, обуславливает повышение активности этого фермента, вследствие чего образуется избыточное количество фосфорибозилпирофосфата, который в дальнейшем превращается в мочевую кислоту. Важно, что оба гена расположены в X-хромосоме. Этим большей частью объясняется повышенная склонность к подагре у мужчин (около 95 % больных).

Вторичная гиперурикемия, вызывающая развитие подагрического синдрома, связана преимущественно с нарушением выделения мочевой кислоты почками. Хроническая почечная недостаточность, поликистоз почек, нефропатия беременных довольно часто приводят к задержке мочевой кислоты в организме. Снижение секреции мочевой кислоты в почках наблюдается при ацидозе любой этиологии, гипотиреозе, свинцовом отравлении и др.

П а т о г е н е з поражения органов и систем при подагре обусловлен отложением уратов, повреждением тканей кристаллами солей мочевой кислоты и развитием воспалительного процесса. Наиболее уязвима в этом аспекте хрящевая ткань, физико-химические особенности (температура, рН и т. п.) которой способствуют переходу уратов из растворимого состояния в нерастворимое. Отложение солей вызывает острое подагрическое воспаление, сопровождающееся болью, лихорадкой и приводящее к образованию подагрических узлов, деформации суставов. Не меньшую опасность представляет и отложение уратов в почках с развитием мочекаменной болезни (уролитиаза) и подагрической нефропатии.

Нарушение обмена пиримидиновых оснований. Катаболизм пиримидиновых оснований (цитозина, тимина и урацила) приводит к образованию β-аминокислот. Описаны несколько вариантов нарушений обмена. Наибольшее клиническое значение имеет *оротацидурия* — наследственная аутосомно-рецессивная болезнь, обусловленная дефицитом двух ферментов: оротатфосфорибозилтрансферазы и оротидин-5'-фосфатдекарбоксилазы. В нормальных условиях эти ферменты обеспечивают синтез уридина; при оротацидурии уридин не образуется, а накапливается его предшественник — оротовая кислота — малорастворимое вещество, которое легко кристаллизуется с формированием конкрементов в мочевых путях. Однако наиболее опасные патологические изменения при оротацидурии происходят в системе крови. Недостаток уридина нарушает деление эритробластов, что приводит к тяжелой мегалобластной анемии, рефрактерной к лечению цианокобаламином (витамин В₁₂). Также развивается лейкопения и возникает иммунодефицит, обусловленный недостаточным образованием Т-лимфоцитов.

НАРУШЕНИЕ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Кисотно-основное состояние (кисотно-щелочное равновесие) — поддержание концентрации ионов водорода (протонов, H^+) в биологических жидкостях на очень низком уровне и в очень узких пределах колебаний.

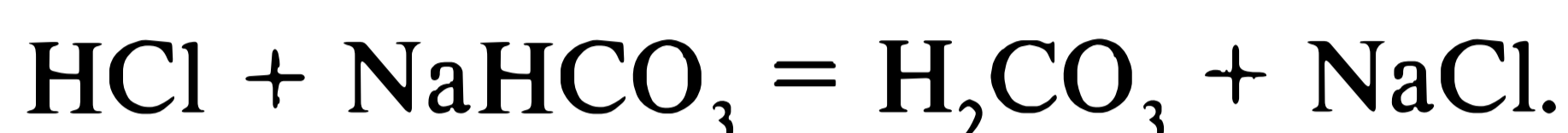
В норме концентрация ионов водорода (H^+) во внеклеточной жидкости составляет 40 нэкв/л, что соответствует рН 7,4. Такая концентрация H^+ в 100 тыс. раз меньше, чем концентрация K^+ , и в 1 млн раз меньше, чем концентрация Na^+ . Нормальные колебания рН от 7,35 до 7,45 соответствуют изменениям концентрации H^+ только на 10 нэкв/л, а изменение рН в пределах от 7,0 до 7,8, совместимое с жизнью, — на 86 нэкв/л. Это связано с тем, что ионы водорода имеют очень высокую биологическую активность. Нарушение КОС, т. е. сдвиг рН за границы нормы, обуславливает изменения активности ферментов, проницаемости мембран, чувствительности рецепторов, активности БАВ, секреции гормонов, состояния коллоидов, нервно-мышечной возбудимости, нарушение синтеза АТФ и т. п.

Тем временем в процессе метаболизма жиров, белков и углеводов ежедневно образуется 15 000—20 000 ммоль углекислого газа. Частично растворяясь в воде, он превращается в углекислоту. Кроме того, в реакциях промежуточного обмена при нормальных условиях за сутки в организме человека образуется приблизительно 50—100 мэкв нелетучих кислот, из которых 1/3 составляет сульфатная (серная) кислота, синтезируемая в процессе метаболизма метионина и цистеина, 1/3 — молочная кислота, ацетоацетат и β -гидроксибутират, образующиеся в случае неполного окисления углеводов и жиров. Еще 1/3 нелетучих кислот является результатом обмена фосфолипидов, фосфопротеидов и солей с метаболизирующимися органическими катионами. Количество образующихся кислот зависит от содержания белка в пище и резко уменьшается при соблюдении молочно-растительной диеты. Значительная активация выработки органических кислот происходит при гипоксии, голодании и сахарном диабете.

Механизмы поддержания постоянства КОС. В норме рН межклеточной жидкости и крови составляет 7,4, цитоплазмы — 7,0—7,2, активированных лизосом — 5,0—5,5. При этом рН дистиллированной воды при температуре 37 °С составляет 6,8. Следовательно, рН внеклеточной жидкости имеет более щелочную реакцию, чем вода, которая является универсальным биологическим растворителем. Наличие градиента концентрации ионов водорода между различными компартментами (водными секторами) организма и их строгое поддержание в очень узких пределах необходимы, с одной стороны, в связи с тем, что физиологические реакции могут происходить только при определенных значениях рН, с дру-

гой — они обеспечиваются соответствующими физико-химическими (работа буферов и ионообмен) и физиологическими (функционирование легких и почек) механизмами.

Главный физико-химический механизм поддержания постоянства pH — *буферные системы*, которые представляют собой смесь слабых кислот с их солями, образованными сильными основаниями. После добавления в буферный раствор сильной кислоты большинство ионов водорода связываются с сопряженным основанием, образуя нейтральную соль и слабую кислоту, которая не диссоциирует. Это уменьшает количество свободных ионов водорода и предотвращает сдвиг pH, как, например, в такой реакции:



Если принять всю буферную емкость крови за 100 %, то гидрокарбонатный (бикарбонатный) буфер составляет 53 %, из которых гидрокарбонат плазмы — 35 %, а эритроцитов — 18 %; 35 % представляет емкость гемоглобинового буфера, 7 % — белкового буфера плазмы, 3 % — органических фосфатов эритроцитов, 2 % — неорганических фосфатов плазмы и эритроцитов.

Итак, важнейшим буфером крови является гидрокарбонатный буфер. В межклеточной жидкости, объем которой в 3 раза превышает объем крови, буферная емкость почти исключительно определяется гидрокарбонатным буфером. Кроме того, уникальным свойством этого буфера является его открытый характер. Это видно из уравнения Гендерсона—Гассельбалха:

$$pH = pK + \lg \frac{[\text{ионизированная форма}]}{[\text{неионизированная форма}]},$$

которое для системы $\text{HCO}_3^- - \text{H}_2\text{CO}_3$ приобретает такой вид:

$$pH = 6,1 + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-] (\text{метаболический компонент; контролируется почками})}{[\text{H}_2\text{CO}_3] (\text{респираторный компонент; контролируется легкими})}.$$

Поскольку H_2CO_3 образуется в процессе гидратации растворенного CO_2 , а концентрация последнего равняется $p\text{CO}_2$, умноженному на коэффициент растворимости (0,03 ммоль/л на 1 мм рт. ст.), то уравнение будет иметь следующий вид:

$$pH = 6,1 + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[0,03 \cdot p\text{CO}_2]}.$$

Напряжение углекислого газа в артериальной крови человека находится в равновесии с парциальным его давлением в альвеолярном воздухе — приблизительно 40 мм рт. ст. при температуре 37 °С. Таким образом, количество углекислого газа, растворенного в плазме крови, а следовательно, и концентрация H_2CO_3 равны:

$$[\text{CO}_2]_{\text{раствор.}} = 0,03 \cdot p\text{CO}_2 = 0,03 \cdot 40 = 1,2 \text{ ммоль/л.}$$

За счет того, что легкие, выводя углекислый газ (респираторный компонент буфера), поддерживают концентрацию растворенного углекислого газа, а следовательно, и H_2CO_3 на постоянном уровне, можно легко рассчитать концентрацию гидрокарбоната во внеклеточной жидкости, необходимую для поддержания нормального pH.

Так как известно, что $7,4 = 6,1 + \lg \frac{[NaHCO_3]}{[H_2CO_3]}$, то соответственно

$$\lg \frac{[NaHCO_3]}{[H_2CO_3]} = 1,3.$$

Поскольку $1,3 = \lg 20$, то при нормальном рН крови $\frac{[NaHCO_3]}{[H_2CO_3]} = 20$.

Отсюда, зная концентрацию в крови H_2CO_3 , уравнение можно записать в следующем виде:

$$7,4 = 6,1 + \lg \frac{24 \text{ ммоль/л } NaHCO_3}{1,2 \text{ ммоль/л } H_2CO_3}.$$

Итак, эффективность работы гидрокарбонатного буфера по поддержанию рН на нормальном уровне зависит от сохранения соотношения [гидрокарбонат]/ $[CO_2]_{\text{раствор}}$ в пределах, близких к 20. Резервные же возможности этого буфера при нормальном рСО₂ будут наибольшими при концентрации гидрокарбоната в плазме крови около 24 мэкв/л. Постоянство респираторного компонента данного буфера зависит от функционирования легких и дыхательного центра, метаболического — определяется деятельностью почек. Открытый характер и быстрая регенерация гидрокарбонатного буфера обеспечивают нейтрализацию подавляющего большинства кислот и оснований, образующихся в организме человека.

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ФОРМЫ НАРУШЕНИЯ КОС

Поскольку буферная емкость внеклеточной жидкости, а следовательно, и ее рН определяются главным образом состоянием гидрокарбонатного буфера, очевидно, что изменение соотношения респираторного и метаболического компонентов этого буфера обусловит нарушение КОС организма в виде ацидоза или алкалоза.

Ацидоз — патологическое состояние, для которого характерны снижение рН или тенденция к снижению рН в результате уменьшения соотношения метаболического и респираторного компонентов гидрокарбонатного буфера.

Алкалоз — патологическое состояние, характеризующееся повышением рН или тенденцией к повышению рН в результате увеличения соотношения метаболического и респираторного компонентов гидрокарбонатного буфера.

Если вследствие нарушения выведения легкими углекислого газа рСО₂ превысит 40 мм рт. ст., это вызовет развитие *газового ацидоза*. Если же вследствие гипервентиляции рСО₂ уменьшится, возникнет *газовый алкалоз*. Соответственно при первичном снижении концентрации гидрокарбоната в плазме крови ниже 24 мэкв/л разовьется *негазовый ацидоз*, а в случае первичного ее повышения — *негазовый алкалоз*. Если при этом рН благодаря работе механизмов компенсации будет оставаться в пределах нормы, *ацидоз и алкалоз будут компенсированными*. Если вследствие недостаточности механизмов компенсации рН выйдет за пределы нормы, *ацидоз и алкалоз будут декомпенсированными*.

Взаимосвязь КОС с минеральным обменом. Концентрация H_2CO_3 в норме, как известно, зависит от pCO_2 в альвеолярном воздухе и от газообмена в легких. Возникают вопросы: от чего зависит концентрация гидрокарбоната, почему она именно такая и почему может изменяться? Для того чтобы ответить на эти вопросы, нужно вспомнить, что согласно закону электронейтральности, графическим выражением которого является ионограмма Гембла (рис. 18), сумма катионов в биологических жидкостях всегда равна сумме анионов, а все катионы и анионы делятся на: 1) фиксированные (содержание их во внеклеточной жидкости организма соответствует их концентрации в водах первичного океана, где зародилась жизнь на нашей планете, и может изменяться только в результате их введения в организм или выведения; к ним относятся Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HPO_4^{2-} и т. п.);

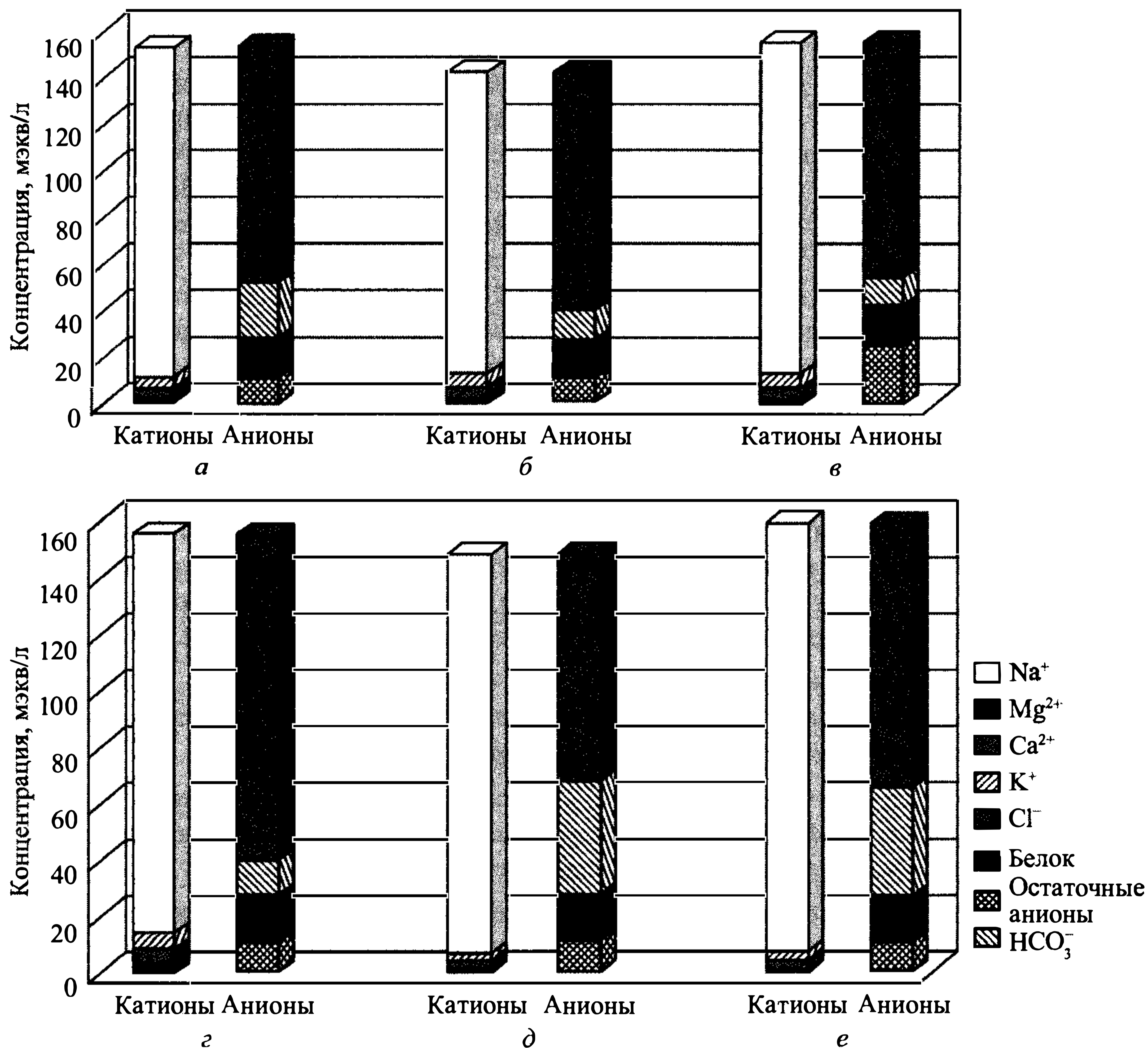


Рис. 18. Зависимость концентрации HCO_3^- от соотношения других ионов и катионов (ионограмма Гембла) в биологических жидкостях:

a — норма; *б* — гипонатриемический ацидоз (выделительный); *в* — лактат- или кетоацидоз (метаболический); *г* — гиперхлоремический ацидоз (экзогенный); *д* — гипохлоремический алкалоз (выделительный); *е* — гипернатриемический алкалоз (экзогенный)

2) полуфиксированные (образуются и метаболизируются в процессе обмена углеводов, жиров и белков с невысокой скоростью — NH_4^+ , лактат, пируват, кетоновые тела, белки); 3) нефиксированные (образуются и исчезают в процессе метаболизма практически мгновенно — HCO_3^- и ион H^+).

Если содержание ионов водорода в биологических жидкостях целиком определяется состоянием буферных систем, главным образом гидрокарбонатного буфера, то концентрация гидрокарбоната патогенетически зависит от соотношения фиксированных и полуфиксированных катионов и анионов. Именно быстрое изменение концентрации гидрокарбоната обеспечивает электронейтральность биологических жидкостей при изменении количества других анионов или катионов. Избыток катионов, прежде всего натрия, повышает концентрацию нефиксированного аниона — гидрокарбоната, а их дефицит — снижает ее. Исходя из этого, можно считать, что *негазовый ацидоз возникает в результате снижения концентрации гидрокарбоната, обусловленного уменьшением соотношения фиксированных катионов и анионов, а негазовый алкалоз — вследствие повышения концентрации гидрокарбоната, вызванного увеличением соотношения фиксированных катионов и анионов.*

Этиология и классификация негазовых нарушений КОС. В зависимости от причины нарушения соотношения катионов и анионов внеклеточной жидкости **негазовый ацидоз** подразделяют на: 1) метаболический; 2) выделительный; 3) экзогенный.

Метаболический ацидоз возникает при избыточном образовании или нарушении метаболизма органических кислот, например, лактата при гипоксии и сахарном диабете, кетоновых тел — при голодании и сахарном диабете, пировиноградной и α -кетоглутаровой кислот — при дефиците витамина B_1 и т. п.

Негазовый выделительный ацидоз может развиваться при патологии почек. В этом случае его причиной является нарушение выведения анионов нелетучих кислот при значительном снижении клубочковой фильтрации или нарушение функций почечных канальцев. **Канальцевый ацидоз** делится на несколько типов: I — *гипокалиемический дистальный канальцевый ацидоз* возникает в случае нарушения реабсорбции ионов калия в обмен на ионы водорода, секретлируемые вставочными клетками А-типа собирательных трубок, и характеризуется невозможностью снижения рН мочи менее 5,3 по сравнению с нормой, при которой рН может снижаться до 4,5; II — *проксимальный канальцевый ацидоз* наблюдается при нарушении реабсорбции профильтрованного натрия гидрокарбоната; III — *ацидоз I типа у детей*; IV — *гиперкалиемический дистальный канальцевый ацидоз* обусловлен нарушением секреции K^+ и H^+ в обмен на Na^+ в главных клетках собирательных трубок при гипоальдостеронизме или резистентности к минералокортикоидам. Канальцевый ацидоз также может возникать при нарушении синтеза и секреции ионов аммония в проксимальных канальцах, что характерно для хронической почечной недостаточности.

Кроме почечного к выделительному относится ацидоз, развивающийся при усиленном выведении гидрокарбоната из кишечника вследствие диареи. Большие количества NaHCO_3 и KHCO_3 образуются в кишечнике в процессе метаболизма натриевых и калиевых солей органических кислот.

Негазовый экзогенный ацидоз возникает после введения в организм кислот (например, хлоридной или уксусной) или солей сильных кислот с метаболизирую-

щимися катионами, в частности NH_4Cl ; последний после прохождения через печень теряет ион аммония в процессе биосинтеза мочевины, вследствие чего в кровь попадает ион хлора и образуется HCl . Поступление в организм этиленгликоля обуславливает образование щавелевой кислоты, метанол превращается в муравьиную кислоту, этанол — в уксусную.

Негазовый алкалоз подразделяют на: 1) *выделительный*, который развивается вследствие усиления реабсорбции ионов натрия в почках без сопутствующих ионов хлора при гиперальдостеронизме, в случае длительного введения минералов или глюкокортикоидов, при нарушении реабсорбции ионов хлора после назначения петлевых диуретиков или при рвоте, когда организм теряет Cl^- ; 2) *экзогенный*, возникающий после введения в организм оснований или солей с метаболизирующимися органическими анионами, например, натрия сукцината или натрия лактата, метаболизм которых завершается образованием NaHCO_3 .

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ НАРУШЕНИЙ КОС НА ОРГАНИЗМ

Избыточная концентрация углекислого газа (*гиперкапния*) при газовом ацидозе так же, как и ионы водорода и калия, оказывает прямое сосудорасширяющее действие в большинстве тканей, особенно в головном мозге, вследствие чего повышается внутричерепное давление. Кроме того, гиперкапния стимулирует вазомоторный центр в продолговатом мозге. Влияние активации нейронов вазомоторного центра, опосредованное симпатическим сосудосуживающим отделом нервной системы, обуславливает спазм артериол в периферических тканях. Этот центральный сосудосуживающий эффект углекислого газа более мощный, чем прямое периферическое сосудорасширяющее влияние углекислого газа, что вызывает повышение при гиперкапнии системного артериального давления, рефлекторное возникновение брадикардии посредством воздействия на барорецепторы артерий и может обусловить развитие левожелудочковой сердечной недостаточности.

Гипокапния при газовом алкалозе вызывает сужение сосудов головного мозга, что проявляется головокружением, потерей сознания и парестезиями. При этом угнетение вазомоторного центра снижает тонус периферических сосудов и, соответственно, артериальное давление.

При декомпенсации газовых и негазовых нарушений КОС и сдвиге pH за границы нормы возникает полиорганный недостаток, обусловленный изменением активности ферментов, проницаемости мембран, нарушением синтеза АТФ, изменением нервно-мышечной возбудимости, гуморальной регуляции и т. п. Нарушение функции головного мозга является причиной головокружения, спутанности и потери сознания, ступора, комы и смерти.

Напряжение регуляторных систем организма, сопровождающее нарушение КОС, обуславливает их дисбаланс, приводя к развитию различных патологических изменений. Так, негазовый ацидоз способствует выбросу катехоламинов и активации симпатической части автономной (вегетативной) нервной системы с одновременным повышением тонуса парасимпатической части и снижением чувствительности α - и β -адренорецепторов. Все это является причиной вегетососудистой дистонии, бронхоспазма, повышения секреции слизи, рвоты, поноса. При

негазовом алкалозе повышается возбудимость β -адренорецепторов сердца, сосудов, бронхов, кишечника, снижается тонус блуждающего нерва, что сопровождается тахикардией, снижением артериального давления, замедлением перистальтики кишечника.

Патологическое влияние нарушений КОС на углеводный обмен. Умеренный компенсированный ацидоз значительно повышает связывание инсулина с рецепторами и снижает сродство тканей к глюкагону (Н.В. Крышталь, 1989). Выраженный декомпенсированный ацидоз вызывает инсулинорезистентность. Хронический негазовый ацидоз и хронический негазовый алкалоз обуславливают гипергликемию натощак и снижают толерантность к глюкозе. Первопричиной диабетогенного действия хронического ацидоза является изнурительная стимуляция β -эндокриноцитов (В-клеток) островков поджелудочной железы гипергликемией, которая возникает вследствие усиления неоглюкогенеза, обусловленного гиперпродукцией глюкокортикоидов. Алкалоз оказывает первичное угнетающее действие на β -эндокриноциты и активирует α -эндокриноциты (А-клетки) островков поджелудочной железы (Н.В. Крышталь, Э.Г. Гареева, 1993).

Патологическое влияние ацидоза на белковый обмен. При синтезе ионов аммония в почках, обеспечивающем выведение из организма значительного количества анионов нелетучих кислот в виде аммонийных солей, в качестве субстрата используется глутамин, который образуется в процессе переаминирования различных аминокислот. Основным источником аминокислот для почечного аммониегенеза является АТФ-зависимый убиквитин-протеасомальный протеолиз, который при ацидозе стимулируется глюкокортикоидами. Активация протеолиза при хроническом ацидозе стимулирует катаболизм белков мышц и костей, что служит причиной потери мышечной массы и остеопороза костей на фоне отрицательного азотистого баланса (Н.В. Крышталь, 2003).

МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ НАРУШЕНИЙ КОС

Механизмы временной компенсации нарушений КОС. Негазовые ацидоз и алкалоз могут временно компенсироваться за счет изменения работы легких (табл. 3). Так, при негазовом ацидозе вследствие стимуляции ионами водорода дыхательного центра возникает гипервентиляция, которая приводит к снижению $p\text{CO}_2$, а в случае негазового алкалоза наблюдается некоторая задержка дыхания, что способствует незначительному повышению $p\text{CO}_2$. При снижении концентрации гидрокарбоната на 1 мэкв/л $p\text{CO}_2$ уменьшается на 1,2 мм рт. ст. Это дает возможность до определенной степени сохранять нормальное соотношение метаболического и газового компонентов гидрокарбонатного буфера, а следовательно, и поддерживать pH в пределах нормы, однако снижает резервные возможности буферной системы, поскольку количество NaHCO_3 при этом не восстанавливается. Такое состояние соответствует компенсированной стадии негазового ацидоза. Полную нормализацию КОС внеклеточной жидкости и всего организма в случае негазовых ацидоза и алкалоза способны обеспечить только почки.

При газовом ацидозе почки вовлекаются в компенсаторную реакцию, усиливая реабсорбцию натрия гидрокарбоната. Однако этот механизм менее эффективный и более длительный, чем гипервентиляция. Так, в случае острого респиратор-

Таблица 3. Основные параметры КОС в случае его нарушения, при компенсаторных реакциях и восстановлении

Вид нарушения	pH	[H ⁺]	Основные нарушения	Временная компенсация	Окончательная коррекция
Негазовый ацидоз	↓	↑	↓[HCO ₃ ⁻]	↓pCO ₂	↑[HCO ₃ ⁻]
Негазовый алкалоз	↑	↓	↑[HCO ₃ ⁻]	↑pCO ₂	↓[HCO ₃ ⁻]
Газовый ацидоз	↓	↑	↑pCO ₂	↑[HCO ₃ ⁻]	↓pCO ₂
Газовый алкалоз	↑	↓	↓pCO ₂	↓[HCO ₃ ⁻]	↑pCO ₂

ного ацидоза концентрация гидрокарбоната в плазме крови повышается только на 1 мэкв/л на каждые 10 мм рт. ст. увеличения pCO₂, в случае хронического — приблизительно на 3,5 мэкв/л. Полную и окончательную нормализацию КОС при газовом ацидозе может обеспечить лишь нормализация системы внешнего дыхания.

Быстрое частичное восстановление нормального соотношения фиксированных катионов и анионов, а следовательно, и концентрации гидрокарбонатов крови достигается за счет еще одного физико-химического механизма компенсации — ионообмена. При внеклеточном ацидозе из клеток выходят ионы калия, а из костей — ионы кальция, магния и натрия. При этом в клетки входят ионы хлора. Каждое изменение pH на 0,1 сопровождается противоположным изменением концентрации калия в плазме крови приблизительно на 0,6 мэкв/л. Исключение составляют лишь отдельные разновидности канальцевого ацидоза и диарея, при которых организм теряет вместе с натрием большое количество калия. В случае внеклеточного алкалоза происходят прямо противоположные изменения. Возникает впечатление, будто при ацидозе лишние ионы водорода заходят в клетки в обмен на ионы калия. На самом деле этот процесс намного сложнее, и точный механизм его до настоящего времени не установлен, хотя, вероятно, он связан с изменением активности Na⁺, K⁺-АТФазы, Na⁺/H⁺ и Cl⁻/HCO₃⁻ противопереносчиков и селективных калиевых каналов.

Значение почек в окончательной коррекции негазовых нарушений КОС определяется тем, что они обеспечивают выведение нелетучих кислот, регенерируют метаболический компонент гидрокарбонатного буфера, который был израсходован на нейтрализацию сильных нелетучих кислот, реабсорбируют весь гидрокарбонат, профильтрованный в первичную мочу. Тем не менее очень часто под выведением кислот ошибочно подразумевают экскрецию ионов водорода. Однако выведение катионов без анионов, во-первых, невозможно, а во-вторых, экскреция ионов водорода не имела бы никакого смысла, ведь их количество в организме зависит только от состояния буферов. И вдобавок кислоты, которые вводятся в организм или образуются в процессе метаболизма, попадают в почки преимущественно в забуференном состоянии в виде натриевых солей. Поэтому нет возможности осуществлять экскрецию кислот как таковых. Нельзя выводить кислоты из организма и в виде натриевых солей, поскольку это может привести к потере воды с дальнейшим развитием гиповолемии.

Исходя из того, что основным патогенетическим звеном нереспираторных нарушений КОС является нарушение соотношения фиксированных и полуфиксированных катионов и анионов во внеклеточной жидкости, следует признать,

что функция почек в компенсаторных реакциях организма при негазовых ацидозе и алкалозе состоит в восстановлении нормального соотношения фиксированных катионов и анионов плазмы крови. В этом процессе роль почек определяющая, поскольку только они способны обеспечить изоионию крови.

При ацидозе почки выполняют функцию возвращения в кровь несколько большего количества натрия, чем анионов нелетучих кислот, при алкалозе их действие противоположное. Эту функцию почки осуществляют с помощью механизмов селективной реабсорбции и секреции катионов и анионов. Селективная реабсорбция натрия обеспечивается обменом его на ионы аммония, образующиеся в проксимальных канальцах нефрона, на ионы водорода, секретлируемые в проксимальных канальцах, толстой восходящей части петли нефрона (Генле) и во вставочных клетках А-типа собирательных трубок, а также на ионы калия, секретлируемые в главных клетках кортикальных собирательных трубок. При алкалозе вставочные клетки В-типа кортикальных собирательных трубок секретлируют в мочу гидрокарбонат в обмен на хлор и реабсорбируют в кровь ионы водорода и хлора. В этом обмене принимают участие селективные ионные каналы и переносчики (схема 5).

Натрий, большая часть которого реабсорбируется в проксимальном отделе нефрона, возвращается в кровь в виде натрия гидрокарбоната. Последний и ионы водорода, секретлируемые в просвет канальцев в обмен на натрий, образуются в ходе реакции, которую катализирует почечная карбоангидраза. Секреция ионов водорода в проксимальном отделе и петле нефрона обеспечивает реабсорбцию NaHCO_3 , профильтрованного из крови в первичную мочу. Часть ионов водорода, взаимодействуя с профильтрованным Na_2HPO_4 , превращает его в NaH_2PO_4 , что позволяет реабсорбировать ионы натрия в виде NaHCO_3 .

Сохранение основного количества натрия и регенерация тем самым гидрокарбонатного буфера, израсходованного на нейтрализацию нелетучих кислот при ацидозе, обеспечивается почечным аммионогенезом. Раньше было принято считать, что в процессе почечного аммионогенеза из глутамина и частично из других аминокислот продуцируется аммиак (NH_3), который в просвете почечных канальцев соединяется с ионом водорода и образует аммоний (NH_4^+), способствующий выведению из организма ионов водорода. Однако теперь известно, что рК системы аммиак—аммоний равен 9,2. Это означает, что при рН 7,4 свыше 99 % аммиака находятся в виде аммония. Поскольку внутриклеточный рН составляет 7,0—7,2, то внутри клеток почечных канальцев содержание аммония в 10 тыс. раз больше, чем аммиака.

Таким образом, аммионогенез не может быть средством забуферирования и выведения с мочой ионов водорода. Почечный аммионогенез способствует выведению из организма избытка анионов нелетучих кислот в виде аммонийных солей без потери ионов натрия. Аммионогенез и карбоангидразная реакция обеспечивают таким образом регенерацию гидрокарбонатного буфера за счет восстановления нормального соотношения катионов и анионов плазмы крови.

Часть органических анионов реабсорбируется эпителием почечных канальцев и метаболизируется в них до глюкозы, которая поступает в кровь. Остальные органические анионы и избыток всех неорганических анионов выводятся из организма как аммонийные и калиевые соли, а также в меньшем количестве — в виде так называемых титрованных кислот, преимущественно дигидрофосфатов.

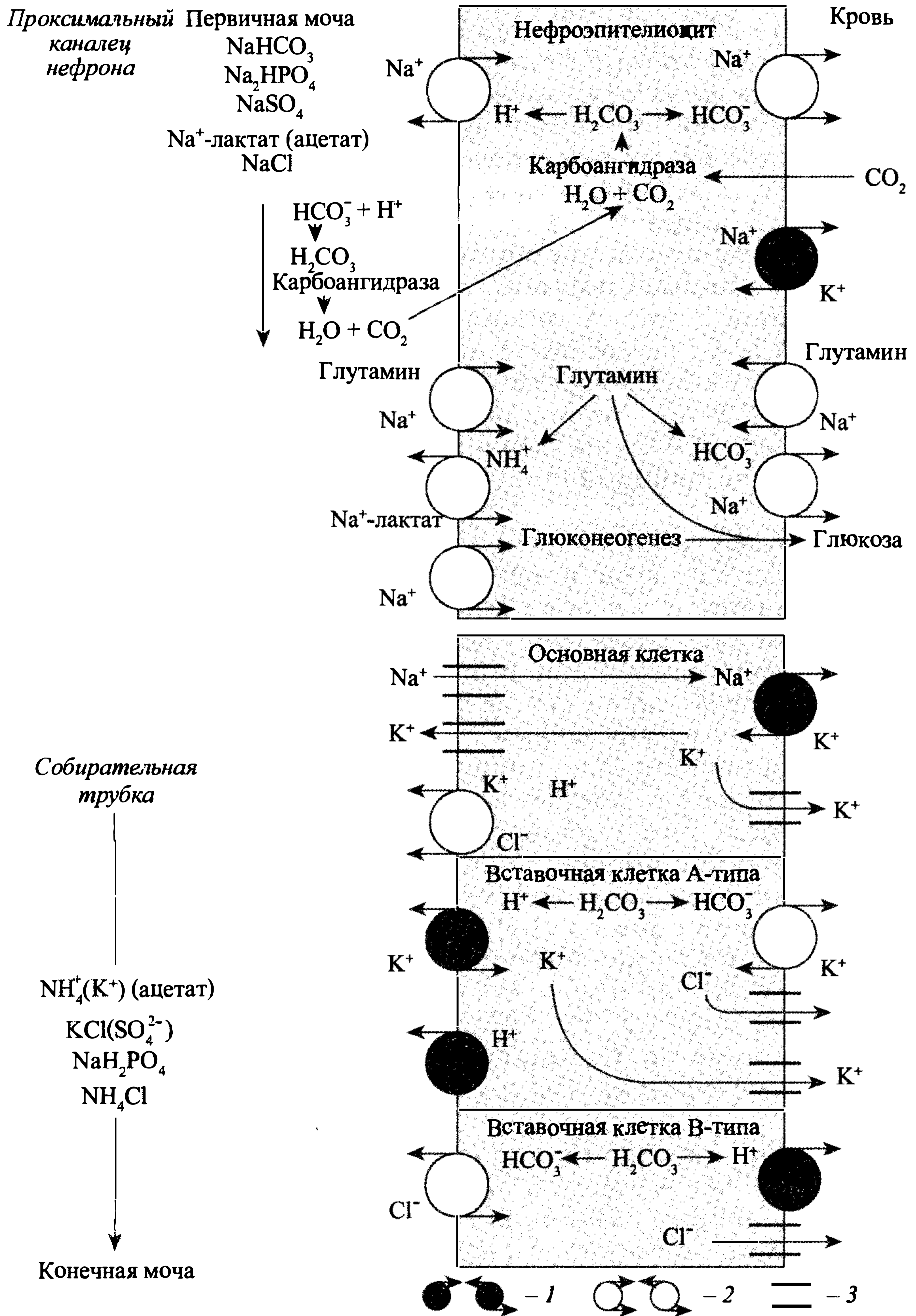


Схема 5. Механизмы, обеспечивающие регуляцию КОС почками:

1 — первично активные переносчики и противопереносчики, использующие АТФ; 2 — вторично активные ко- и противопереносчики, использующие концентрационный градиент одного вещества для транспорта другого; 3 — селективные ионные каналы

Регуляция почечных ацидо-, аммонιο- и глюконеогенеза, а также активности селективных ионных переносчиков и каналов осуществляется как местно, под влиянием метаболических факторов (гиперкалиемия, рН, рСО₂ и др.), так и дистанционно — с помощью нейрогуморальных факторов, среди которых в настоящее время известны катехоламины, допамин, альдостерон, ангиотензин II, глюкокортикоиды, инсулин, вазопрессин, паратгормон и изучаются механизмы их влияния на почечные процессы при нарушении КОС.

Восстановление благодаря работе почек нормального соотношения фиксированных катионов и анионов плазмы крови автоматически нормализует концентрацию гидрокарбоната, а следовательно, и КОС организма.

Патогенетическая роль механизмов компенсации нарушений КОС. Многочисленные нарушения функций организма возникают еще на этапе компенсированного ацидоза и алкалоза, поскольку механизмы компенсации, задействуемые при нарушениях КОС, сами могут играть патогенетическую роль. Так, в случае негазового ацидоза возникают *гиперкалиемия*, *гиперкальциемия* и *гипокапния*, негазового алкалоза — *гипокалиемия* и *гипокальциемия*. Гиперкалиемия может привести к остановке сердца, гипокалиемия — к мышечной слабости, артериальной гипотензии, аритмии. Гипокальциемия способна вызвать судороги и тетанию. Гипокапния сопровождается ишемией и гипоксией головного мозга, головокружением, сонливостью и может привести к помрачению сознания. Выведение кальция из костей при длительном ацидозе способствует развитию остеопороза и нефролитиаза. Удаление из организма избытка NaHCO₃ на фоне алкалоза может вызвать гиповолемию.

Принципы коррекции нарушений КОС состоят в лечении болезней, обусловивших нарушение рСО₂ или концентрации HCO₃⁻. При негазовом ацидозе или алкалозе необходимо выявить причину нарушения нормального соотношения фиксированных катионов и анионов и устранить ее. Если это не удастся сделать быстро, то целесообразными будут нормализация буферных систем организма, устранение сопутствующих расстройств водно-электролитного обмена и симптоматическое лечение.

НАРУШЕНИЕ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА

Водно-электролитный обмен — поддержание постоянного количества воды в организме с определенным перераспределением ее между водными секторами (компартаментами) и строгим поддержанием их ионного состава и осмолярности.

Нормальная жизнедеятельность клеток, являющихся основной морфофункциональной единицей организма человека, может осуществляться лишь в условиях окружения их водным раствором постоянного состава, который К. Бернар назвал внутренней средой организма. Вода как универсальный биологический растворитель содержится также и внутри клеток, что обеспечивает обмен веществ и метаболизм. Причем, если состав внутриклеточных растворов несколько отличается в различных органах и организмах, то ионный состав внеклеточной жидкости всегда одинаков и подобен океанской воде (табл. 4). Это связано с тем, что первые клетки возникли и миллиарды лет развивались в первичном океане, неорганический состав которого многоклеточные организмы научились воссоздавать искусственно в межклеточной жидкости, чтобы обеспечить гомеостаз и нормальную жизнедеятельность своих клеток.

Таблица 4. Средние значения концентрации основных ионов в биологических жидкостях человека

Жидкость	Na ⁺ , мэкв/л	K ⁺ , мэкв/л	Cl ⁻ , мэкв/л	HCO ₃ ⁻ , мэкв/л
Внутриклеточная	12—38	100—150	4—50	12
Плазма	142	4,5	104	24
Межклеточная	140	4,4	117	27
Желудочный сок	60	15	130	0
Содержимое тонкой кишки	130	10	70	80
Содержимое толстой кишки	30	80	20	25
Диарейная жидкость	60	45	40	50
Пот	30	5	35	0

Содержание воды в организме и ее перераспределение между компартаментами. Общее количество воды у новорожденных (табл. 5) достигает 75—80 %, а у детей в возрасте 5 лет и у взрослых мужчин — 60 %. У женщин и мужчин с избыточной

массой тела содержание воды в организме составляет 50—55 %, а у лиц пожилого возраста — 45—55 %. Вся вода распределяется между двумя основными компартментами (водными секторами, пространствами): внутриклеточным и внеклеточным. У взрослого человека 2/3 воды находится внутри клеток, у ребенка грудного возраста — около половины, а у новорожденного — еще меньше. При этом внутриклеточный объем наиболее постоянен, а изменение общего количества воды происходит за счет внеклеточного компартмента. Внеклеточная жидкость делится на внутрисосудистую (плазма крови), интерстициальную и трансцеллюлярную, к которой относятся спинномозговая, плевральная, перикардальная, внутрибрюшинная, синовиальная жидкости, а также вода, содержащаяся в пищеварительном канале. Наиболее постоянным из всех внеклеточных компартментов является объем внутрисосудистой жидкости, от которого зависит нормальная работа сердечно-сосудистой системы, а следовательно, и существование организма. Он почти не отличается у детей и взрослых. Если у взрослых плазма крови составляет около 5 % массы тела, а сама плазма на 90 % состоит из воды и на 7 % — из белка, то внутрисосудистая вода составляет около 4,5 % массы тела. Менее стабильна интерстициальная, или межклеточная, жидкость, к которой относится и лимфа. У новорожденных она составляет около 1/2 всей воды, а у взрослых — лишь 1/4. Часть трансцеллюлярной воды в нормальных условиях составляет 1—3 % массы тела, но может значительно увеличиваться, например при асците.

Таблица 5. Среднее значение общего содержания воды в организме и некоторых его компартментах относительно массы тела (%)

Возраст, пол, количество жира	Общее количество воды	Внутриклеточная вода	Внеклеточная вода	
			плазмы	интерстиция
Новорожденные	75—80	34	5,5	34—39
Взрослые	60	40	4,5	14
Худые мужчины	65	41	5	17
Мужчины и женщины с избыточной массой тела или лица пожилого возраста	50	36	4	9

Осмотически активные вещества и осмотическое давление в норме и при патологии. Вода содержится в жидкостных компартментах благодаря растворенным в ней веществам, которые подразделяют на электролиты и неэлектролиты. Электролиты — это вещества, диссоциирующие в растворе на заряженные катионы и анионы, а неэлектролиты — это вещества, которые не диссоциируют, например, глюкоза, мочевины, креатинин, билирубин. Концентрация растворенных веществ обуславливает осмотическое давление растворов, поэтому эти вещества называются *осмотически активными*. Концентрация осмотически активных веществ, или осмотическое давление, т. е. сила, с которой притягивается и удерживается вода, определяется не размерами, а количеством ионов, молекул, коллоидных частичек. Осмотическое давление выражается *осмолярностью*, т. е. количеством миллимолей растворенных веществ в 1 л растворителя (единица измерения — мосмоль/л), или *осмоляльностью*, т. е. количеством миллимолей растворенных веществ в 1 кг

растворителя (единица измерения — мосмоль/кг). Благодаря наличию в плазме крови белка ее осмоляльность немного выше осмолярности, однако отличие между ними в биологических жидкостях незначительное.

Каждый компартмент отделен от другого перегородками, проницаемыми для воды благодаря тому, что стенки капилляров легко пропускают между эндотелиоцитами воду и соли, а липидные мембраны большинства клеток, в том числе эндотелиоцитов, имеют белковые водные каналы — аквапорины. Поэтому осмотическое давление одинаково во всех водных секторах и в норме составляет 290 ± 10 мосмоль/л, что соответствует осмолярности первичного океана. В нормальных условиях увеличение или уменьшение осмолярности не превышает 1 %. Осмолярность плазмы свыше 300 мосмоль/л называют *гиперосмолярностью*, а ниже 280 мосмоль/л — *гипоосмолярностью*. Осмолярность свыше 340 мосмоль/л или ниже 260 мосмоль/л является причиной развития комы.

Эффективные осмотически активные вещества как главная движущая сила перемещения воды между компартментами. Все осмотически активные вещества делятся также на эффективные и неэффективные. К эффективным веществам относятся те, которые не могут свободно пересекать границу между двумя компартментами, а поэтому удерживают воду в одном из них. На границе между кровью и интерстицием эффективными осмотически активными веществами являются лишь белки плазмы крови, поскольку соли, глюкоза и мочевины свободно проходят через стенку капилляра. Давление, создаваемое белками плазмы (альбуминами, α_1 -глобулинами), называется *онкотическим*. Его доля в общем осмотическом давлении крови незначительна, всего 2 мосмоль/л, но изменение именно этого показателя вызывает перемещение воды между сосудистым руслом и тканями.

Через плазматическую мембрану клеток свободно проникают алкоголь и другие жирорастворимые вещества. При наличии на клеточной мембране аквапорина-1 через клетки проходят вода и физиологическое количество мочевины, а при наличии достаточного количества ГЛЮТ — нормальное количество глюкозы, а соли и избыток глюкозы — не проходят. Поэтому на границе внеклеточной и внутриклеточной жидкости эффективными осмотически активными веществами являются внутриклеточные белки, ионы солей и избыток глюкозы. Поскольку, как видно из табл. 5, осмолярность плазмы и межклеточной жидкости на 90 % зависит от натрия и сопутствующих ему анионов, то и объем внеклеточной жидкости в первую очередь определяется количеством в ней натрия.

Повышение осмолярности внеклеточной жидкости при гипернатриемии или гипергликемии служит причиной пассивного выхода воды из клеток через аквапорины по осмотическому градиенту, что обуславливает сморщивание клеток, а снижение осмолярности внеклеточной жидкости приводит к набуханию клеток. Это особенно опасно для функционирования клеток головного мозга и может вызвать развитие комы. Поэтому для обеспечения оптимальных условий существования клеток организм в первую очередь поддерживает постоянство осмолярности, а не объема внеклеточной жидкости.

Механизмы поддержания нормальной осмолярности внеклеточной жидкости. Повышение осмолярности внеклеточной жидкости по сравнению с нормальными значениями лишь на 2 % раздражает осморорецепторы гипоталамуса, активируя секрецию антидиуретического гормона (АДГ) нейронами супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса через заднюю долю гипофиза. Под влия-

нием АДГ в люменальную мембрану нефроцитов собирательных трубок встраивается трансмембранный белок аквапорин-2, который повышает проницаемость этого отдела нефрона для воды и мочевины и активирует их реабсорбцию. При этом АДГ, стимулируя синтез простагландинов в почках, обуславливает и натрийуретический эффект, который ускоряет ликвидацию гиперосмии. Гиперосмолярность посредством воздействия на центральные осморорецепторы вызывает чувство жажды, которое заставляет человека пить воду. Кроме того, повышение концентрации Na^+ и Cl^- в крови и канальцевой жидкости в зоне *macula densa* тормозит продукцию ренина, что угнетает синтез ангиотензина II и альдостерона, а это, в свою очередь, тормозит реабсорбцию и усиливает экскрецию Na^+ почечными канальцами.

Снижение осмолярности внеклеточной жидкости, наоборот, обуславливает блокировку секреции АДГ, исчезновение чувства жажды и активацию РААС. Все это служит причиной ускоренного выведения из организма воды, задержки натрия и, как результат, повышения осмолярности внеклеточной жидкости до нормы.

Механизмы поддержания постоянства объема и давления крови. Другими стимулами для усиления жажды и секреции АДГ являются **уменьшение ОЦК** или **снижение артериального давления**. Информацию об изменениях объема и давления крови воспринимают барорецепторы, расположенные в стенках аорты и сонных артерий, в предсердиях, желудочках сердца, венечных сосудах и легочных венах. Эти рецепторы представляют собой механорецепторы, реагирующие на растяжение сосудистой стенки или сердца. Для механизмов регуляции объема жидкости, вероятно, более важны сердечно-легочные барорецепторы, которые реагируют на изменение центрального венозного давления и объема крови, а поэтому называются **волюморорецепторами**. Уменьшение ОЦК или артериального давления не менее чем на 10 % снижает интенсивность импульсов, поступающих от волюморорецепторов в гипоталамус, что усиливает жажду и повышает секрецию АДГ, а от барорецепторов аорты и сонных артерий — в сосудодвигательный центр продолговатого мозга, который повышает активность симпатoadреналовой системы. Активация симпатoadреналовой системы посредством воздействия на β -адренорецепторы вызывает тахикардию, на α -адренорецепторы — повышает тонус сосудов, на β_1 -адренорецепторы гранулярных клеток юкстагломерулярного аппарата почек — стимулирует секрецию ренина и, влияя преимущественно через α_1 -адренорецепторы на Na^+/H^+ -антипорт (противопереносчик), непосредственно повышает реабсорбцию Na^+ в проксимальных канальцах нефрона. Кроме того, гранулярные клетки, синтезирующие и секретирующие ренин, сами действуют как барорецепторы и усиливают секрецию при снижении артериального давления. Активация РААС увеличивает реабсорбцию Na^+ , что повышает осмолярность крови, а это, в свою очередь, еще больше стимулирует секрецию АДГ и, соответственно, усиливает реабсорбцию воды. Кроме того, активированная симпатoadреналовая система и АДГ, сужая артериолы почечных клубочков, снижают скорость клубочковой фильтрации и, соответственно, экскрецию натрия и воды. Ангиотензин II к тому же является мощным стимулятором нейронов гипоталамуса, которые отвечают за чувство жажды.

При **увеличении объема внеклеточной жидкости**, особенно **ОЦК**, или при **повышении артериального давления** более чем на 10 % реакции организма будут, наобо-

рот, направлены на выведение с мочой натрия и воды. Кроме торможения РААС и угнетения секреции АДГ растяжение предсердий в случае увеличения ОЦК стимулирует секрецию кардиомиоцитами предсердного (атриального) натрийуретического пептида (предсердного натрийуретического фактора, атриопептина), который снижает реабсорбцию Na^+ в проксимальных канальцах нефрона, тормозит синтез ренина, альдостерона и АДГ и повышает скорость клубочковой фильтрации. Натрийуретическое действие также оказывают ПГЕ₂, ПГІ₂ и NO, образующиеся в почках при повышении артериального давления.

Посредством *сопоставления механизмов поддержания осмолярности с механизмами обеспечения постоянства объема* было установлено, что, во-первых, для организма приоритетным является поддержание осмолярности, во-вторых — в обоих случаях задействованы одинаковые диуретические, антидиуретические, натрийуретические и антинатрийуретические механизмы. Отличие заключается в том, что при обеспечении постоянства объема или давления крови активация или снижение реабсорбции воды совпадает с активацией или угнетением реабсорбции натрия, тогда как при нарушении осмолярности все происходит наоборот. Так, при повышении осмолярности внеклеточной жидкости усиление реабсорбции воды сопровождается угнетением реабсорбции натрия, а при снижении — уменьшение поступления и ускоренное выведение воды с мочой происходит на фоне усиленной реабсорбции натрия.

ВИДЫ, ПРИЧИНЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ НАРУШЕНИЙ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА

Нарушение баланса между поступлением и выведением воды вызывает *обезвоживание (дегидратация, эксикоз, гипогидратация, гипогидрия)* или *накопление воды в организме (гипергидратация, гипергидрия)*. В зависимости от изменений осмолярности внеклеточной жидкости гипо- и гипергидратацию подразделяют на *изоосмолярную, гипоосмолярную и гиперосмолярную* (рис. 19).

Дегидратация развивается в тех случаях, когда выведение воды превышает ее поступление (отрицательный водный баланс). Причинами могут быть нарушение поступления воды в организм (водное голодание, расстройство глотания, атрезия пищевода, коматозное состояние и др.) или повышенная ее потеря (понос, рвота, кровопотеря, полиурия, гипервентиляция, усиленное потоотделение, потеря жидкости с экссудатом и трансудатом — ожог и т. п.), а также сочетание этих нарушений.

Обезвоживание обуславливает тяжелые последствия, связанные с уменьшением ОЦК (гиповолемия) и повышением вязкости крови. Нарушение кровообращения служит причиной гипоксии тканей, которая влияет прежде всего на ЦНС. Это может проявляться помрачением сознания, галлюцинациями, развитием коматозного состояния. Нарушаются также функции нервных центров, ритм дыхания, повышается температура тела. Значительное снижение артериального давления может сопровождаться нарушением клубочковой фильтрации, олигурией, гиперазотемией и негазовым ацидозом.

Хорошо известно, что при нормальной концентрации глюкозы в крови осмолярность внеклеточной жидкости довольно точно можно рассчитать по формуле:

$$P \text{ (мосмоль/л)} = 2 \cdot \{[Na^+] + [K^+]\} \text{ (мэкв/л)}.$$

Следовательно, осмолярность плазмы и межклеточной жидкости зависит преимущественно от количества ионов натрия в них. Поскольку содержимое пищеварительного канала (см. табл. 4), моча при несахарном (нарушение секреции или рецепции АДГ) и сахарном диабете и, особенно, пот и пар содержат солей натрия меньше, по сравнению с плазмой крови, то рвота, понос, гиперсаливация, гипервентиляция, усиленное потоотделение и полиурия вызывают *гиперосмолярную дегидратацию*. Гиперосмолярность (гипернатриемия) особенно выражена у детей раннего возраста, что обусловлено высоким

уровнем ангиотензина II и альдостерона в крови, уменьшенной скоростью клубочковой фильтрации, низкой концентрационной способностью почек, относительно большой площадью поверхности тела, учащенным дыханием и несовершенством регуляторных механизмов, обеспечивающих экскрецию избытка натрия. Вследствие этого у детей первых лет жизни гиперосмолярное обезвоживание при острых заболеваниях пищеварительного канала, сопровождающихся рвотой и/или диареей, а также в случае усиленного потоотделения и гипервентиляции, возникающих при лихорадке и в жаркую погоду, наблюдается чаще, чем у взрослых, и является тяжелым осложнением, которое может привести к смерти.

Повышение осмотического давления внеклеточной жидкости служит причиной выхода воды из нервных клеток по осмотическому градиенту и их *сморщивания*, что обуславливает чувство жажды, раздражительность, сонливость и судороги. Если взрослый человек при этом пьет воду, *гиперосмолярность сменяется осмолярностью, а при избыточном употреблении бессолевых напитков — гипоосмолярностью*, которая вызывает поступление воды внутрь клеток. Детям грудного возраста жидкость следует давать часто, но мелкими порциями, чтобы предотвратить как гиперосмолярную дегидратацию, так и гипоосмолярную гипергидратацию. Взрослым в жаркую погоду необходимо пить подсоленную воду.

Гипоосмолярная дегидратация возникает также в результате потери натрия с мочой при недостаточности коркового вещества надпочечников (болезнь Аддисона), при интенсивном применении диуретиков и в полиурической фазе острой почечной недостаточности. Поскольку при гипоосмолярной гипогидратации основные потери жидкости наблюдаются во внеклеточном секторе, то быстро развиваются признаки дегидратации с уменьшением ОЦК: снижение тургора кожи,

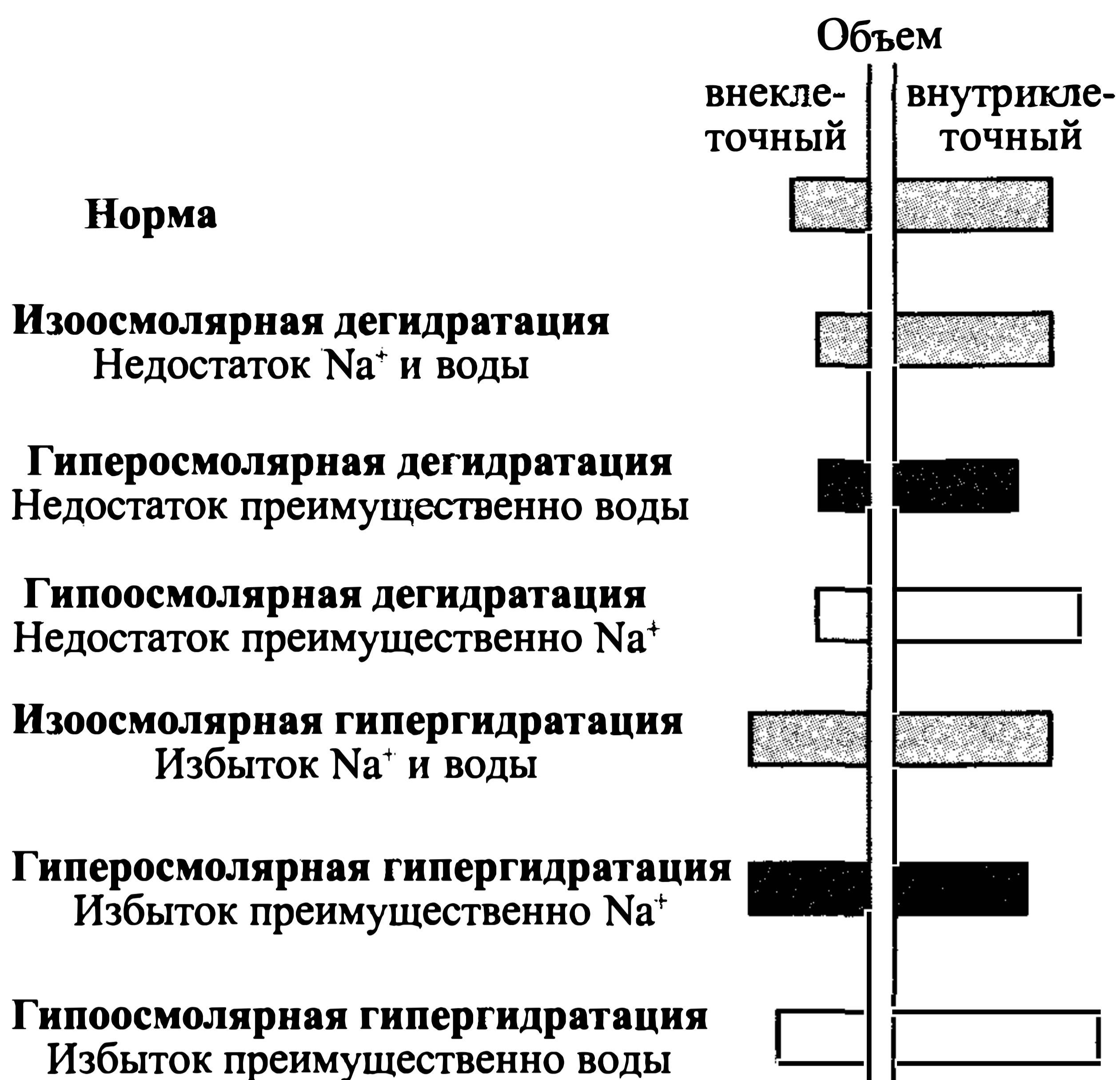


Рис. 19. Соотношение внеклеточной (слева) и внутриклеточной (справа) жидкости в норме и при патологии

сухость слизистых оболочек, тахикардия, ортостатическая гипотензия, слабая пульсация яремных вен и олигурия. Снижение осмотического давления во внеклеточной жидкости обуславливает переход воды в клетки и их *набухание* с развитием симптомов повышенного внутричерепного давления (рвота, головная боль, помрачение сознания, брадикардия, апатия). Перемещение воды во внутриклеточную жидкость усиливает гиповолемию, сгущение крови и нарушение кровообращения.

Изоосмолярная дегидратация, классическими примерами которой являются острая кровопотеря и выраженный ожог кожи, при которых организм равномерно теряет соли и воду, сопровождается уменьшением объема внеклеточной жидкости без изменения количества воды внутри клеток.

Гиповолемия (уменьшение ОЦК), сопровождающая выраженную дегидратацию любой осмолярности, может вызвать развитие коллапса и шока с острой почечной недостаточностью.

Гипергидратация бывает общей и с преимущественным скоплением жидкости в отдельных компартментах. Так, накопление воды в интерстиции называется отеком (*oedema*), плазме крови — гиперволемией, внутриклеточной жидкости — набуханием клеток, а в серозных полостях — водянкой (*hydrops*); водянку брюшной полости называют асцитом (*ascites*), плевральной полости — гидротораксом (*hydrothorax*), желудочков мозга — гидроцефалией (*hydrocephalus*), полости перикарда — гидроперикардом (*hydropericardium*). Скопление невоспалительной жидкости имеет название “транссудат”, а воспалительной — “экссудат”.

Изоосмолярная гипергидратация, которая может возникнуть при чрезмерном введении изотонического раствора NaCl или других солевых кровезаменителей, характеризуется увеличением количества воды во внеклеточной жидкости без существенного изменения объема внутриклеточной жидкости.

Гиперосмолярная гипергидратация у взрослых наблюдается при вторичном гиперальдостеронизме (сердечная или печеночная недостаточность, нефротический синдром) и очень редко — при употреблении солевых растворов; у детей возможна в период новорожденности и в возрасте до 1 года при избыточном употреблении натрия. При этом вода накапливается преимущественно во внеклеточной жидкости с развитием генерализованных отеков.

Гипоосмолярная гипергидратация (водное отравление) может возникать или у детей раннего возраста в связи с недоразвитием почек и систем их регуляции, или у взрослых и детей разного возраста при неадекватно повышенной секреции АДГ либо при избыточном парентеральном введении растворов, не содержащих электролиты (например, раствор глюкозы, который после утилизации глюкозы превращается в дистиллированную воду). При этом вода попадает в клетки, что вызывает их набухание.

В эксперименте на животных гипоосмолярную гипергидратацию можно вызвать повторным введением воды в желудок. Однократная водная нагрузка у здоровых животных обычно не приводит к тяжелым последствиям. Согласно результатам исследований, при избыточном поступлении воды в кровь, даже в объеме, равном массе крови, объем воды в крови мало изменяется (Н.Н. Зайко). Это обусловлено задержкой воды в печени, мышцах, селезенке, коже, а также усиленным выведением ее из организма. Однако при нарушении регуляции водного обмена даже незначительная водная нагрузка может привести к гипергидратации.

Так, экспериментальную гипергидратацию можно вызвать путем водной нагрузки с одновременным введением вазопрессина, альдостерона или удалением надпочечников. То обстоятельство, что адреналэктомированные животные, которые преимущественно гибнут от потери солей натрия и обезвоживания, плохо переносят водную нагрузку, объясняется снижением артериального давления, а следовательно, и скорости клубочковой фильтрации после удаления надпочечников.

Гиперволемиа при выраженной гипергидратации любой формы может вызвать острую сердечную недостаточность и отек легких.

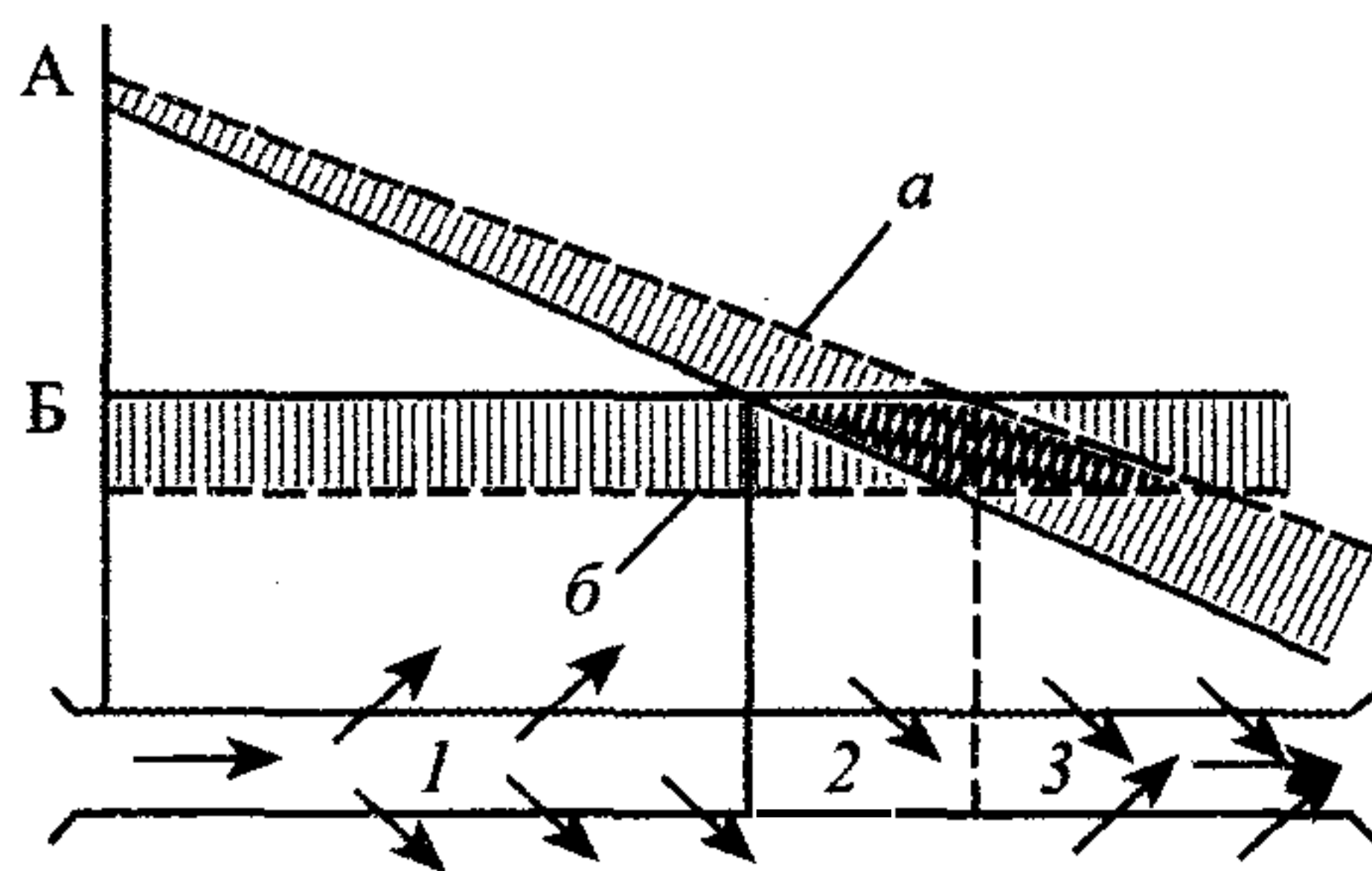
Набухание клеток возможно и без изменения осмолярности внеклеточной жидкости. Это связано с тем, что плазматические мембраны не являются абсолютно непроницаемыми для ионов. Последние могут проходить через клеточные мембраны по селективным ионным каналам. Ионы калия по градиенту концентрации постоянно “выходят” из клеток, а ионы натрия — “заходят” в клетки. Это обуславливает увеличение количества Na^+ в клетках лишь в условиях недостаточности Na^+ , K^+ -АТФазы, возникающей при энергодефиците клеток, например, в условиях гипоксии. Поскольку каждый ион натрия связывает 14 молекул воды, а ион калия — лишь 10, накопление натрия в клетках вызывает их набухание, вследствие чего повышается проницаемость цитолеммы через механо- и АТФ-зависимые каналы и ускоряется поступление натрия и кальция внутрь клеток и выход калия из клеток, что, в свою очередь, повреждает клетки, а также нарушает биоэлектрические процессы в нервных и мышечных клетках (миоцитах).

Отеки, согласно теории Э. Старлинга (1896), возникают либо вследствие усиления фильтрации воды из капилляров в межклеточную жидкость под влиянием повышенного гидростатического давления крови на венозном конце капилляра, либо в результате торможения осмотического высасывания интерстициальной жидкости белками плазмы при снижении онкотического давления крови и/или повышении онкотического давления тканей (рис. 20). Чаще всего причиной повышения гидростатического давления крови в условиях патологии являются пороки клапанов сердца, которые обуславливают застойную правожелудочковую сердечную недостаточность и застой крови в венах. Кроме того, венозное давление повышается в результате сдавления и закупорки (тромбоз) вен, нарушения их клапанного аппарата, во время длительного пребывания в положении стоя.

Повышение гидростатического давления крови наблюдается также при увеличении ОЦК. Гиперволемиа, в свою очередь, может быть следствием задержки натрия и воды при почечной недостаточности или в случае усиления их реабсорбции. Последнее, в частности, наблюдается при склерозе сосудов почек, левожелудочковой сердечной недостаточности и застойной сердечной недостаточности,

Рис. 20. Механизм развития отека в результате изменения гидростатического (А) и онкотического (Б) давления (по Старлингу, 1896):

1 — артериальная часть капилляра (жидкость входит в сосуды); 2 — зона равновесия; 3 — венозная часть капилляра (жидкость из тканей поступает в кровь); пунктирные линии: а — повышение гидростатического давления крови; б — снижение онкотического давления крови при патологии; сплошные линии: нормальные показатели гидростатического и онкотического давления крови



когда уменьшается приток артериальной крови к юкстагломерулярному аппарату почек и снижается артериальное давление в приносящей артериоле без уменьшения ОЦК. Все это имитирует кровопотерю и вызывает, согласно описанным выше механизмам, стимуляцию РААС, развитие вторичного гиперальдостеронизма и усиление секреции АДГ, что усиливает почечную реабсорбцию натрия и воды с развитием гиперволемии. Так возникает “ошибка регуляции”, которая усиливает отек. Г. Селье назвал подобные явления *болезнями адаптации*.

Локальное повышение гидростатического давления крови в системе воротной вены при циррозе печени и застойной сердечной недостаточности служит причиной развития асцита.

Снижение онкотического давления крови возникает вследствие нарушения синтеза белков плазмы при голодании и печеночной недостаточности, либо в случае их потери с мочой при нефротическом синдроме, либо вследствие выхода белков из крови в интерстиций при повышении проницаемости стенки капилляров. Последнее возникает при действии на сосудистую стенку кининов, аминов, NO и эйкозаноидов (простагландины и лейкотриены) в условиях аллергии и воспаления, инфекции, гипоксии, ацидоза и токсикоза. Белки плазмы крови, которые выходят в межклеточную жидкость, могут вернуться в кровь лишь через лимфатическую систему. Поскольку лимфатические капилляры при отеке сдавливаются, белки крови задерживаются в интерстиции, что обуславливает повышение онкотического давления тканей. При воспалении, аллергии и гипоксии возникает местный и/или системный ацидоз, который активизирует протеолитические ферменты, разрушающие макромолекулы в тканях и тем самым увеличивающие количество осмотически активных веществ. Это в свою очередь обуславливает повышение онкотического давления тканей.

Снижение онкотического давления крови и повышение онкотического давления тканей вызывает выход воды из сосудов в межклеточную жидкость, следствием чего является уменьшение ОЦК. Регуляторные системы воспринимают это как признак кровопотери и стимулируют реабсорбцию натрия и воды почками согласно вышеописанным механизмам. Таким образом, в патогенезе системных (генерализованных) отеков любой этиологии имеет место избыточная задержка почками натрия и воды. Поскольку у детей раннего возраста наблюдается тенденция к задержке натрия при неспособности выводить избыток воды и натрия, о чем шла речь выше, дети в этом возрасте склонны к развитию системных отеков, что принято называть пастозностью.

Перечисленные факторы принимают участие в механизме развития всех видов отека, однако их роль в этом процессе зависит от этиологии отека.

В зависимости от причины и механизма возникновения различают системные отеки вследствие поражения сердца (недостаточности кровообращения), почек, печени, при голодании (кахектический) и преимущественно локальные (воспалительный, токсический, нейрогенный, аллергический, лимфогенный и др.).

Отек вследствие сердечной недостаточности (застойный отек) возникает преимущественно как результат венозного застоя и повышения венозного давления, которое сопровождается усилением фильтрации плазмы крови в капиллярах. Развивающаяся гипоксия обуславливает нарушение трофики и усиление проницаемости сосудистой стенки. Большое значение при этом имеет задержка натрия и воды, вызванная активацией РААС (схема 6).

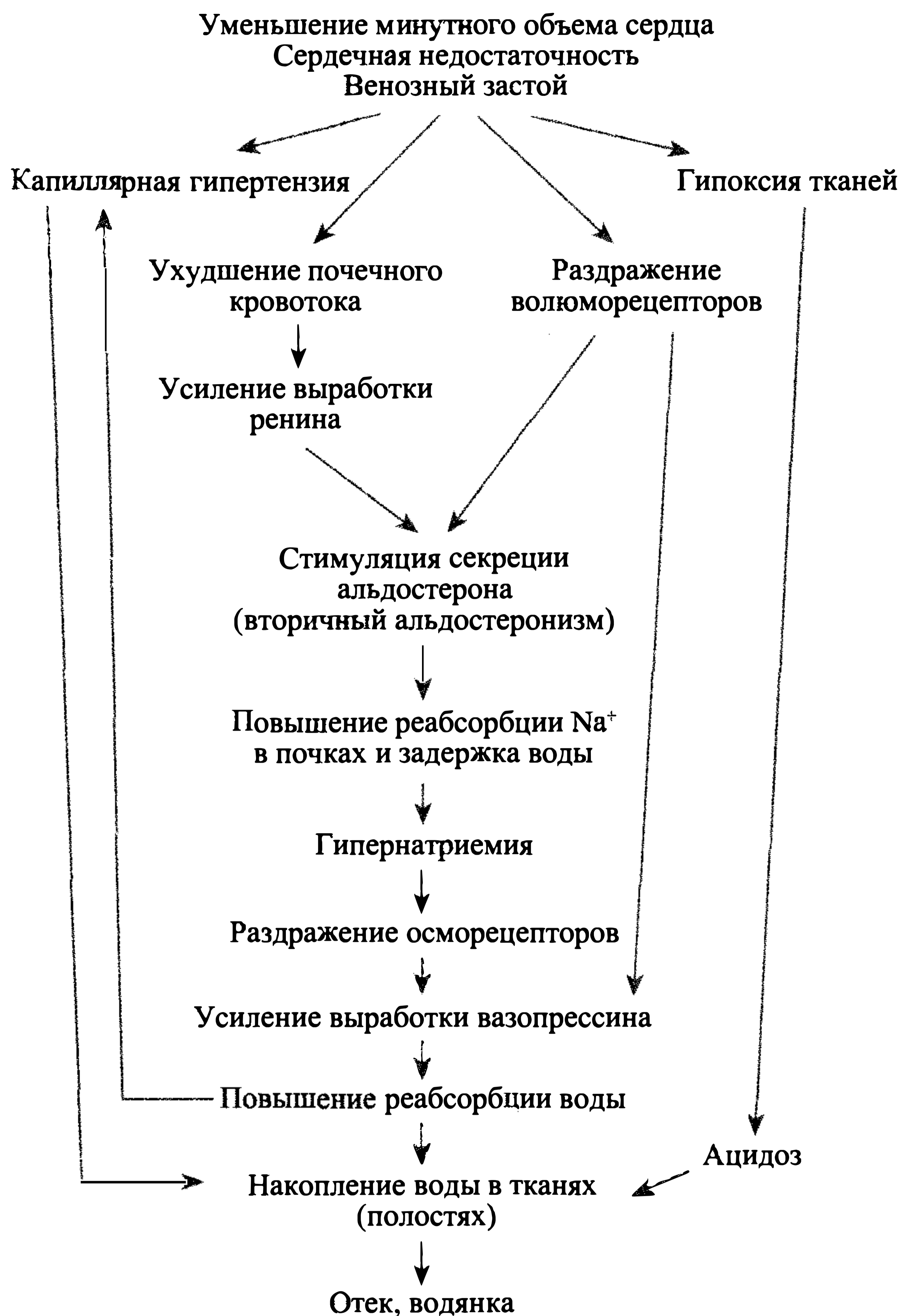


Схема 6. Патогенез отека вследствие сердечной недостаточности

Отек вследствие поражения почек. В патогенезе отека при острой почечной недостаточности первичное значение приобретает уменьшение скорости клубочковой фильтрации, что обуславливает задержку воды в организме. Повышается также реабсорбция натрия в проксимальных канальцах нефронов, в чем, очевидно, определенную роль играет вторичный гиперальдостеронизм, поскольку антагонист альдостерона — спиронолактон (синтетический стероид) — дает диуретический и натрийуретический эффекты. При нефротическом синдроме основным механизмом отека является снижение онкотического давления крови в результате протеинурии, которая приводит к возникновению гипопроотеинемии.

В развитии отека вследствие поражения печени наиболее важную роль также играет гипопроотеинемия, обусловленная нарушением синтеза белков в печени. Опреде-

ленное значение имеет повышение продукции или нарушение инактивации альдостерона. К развитию асцита при циррозе печени приводят ухудшение кровообращения в печени и повышение гидростатического давления крови в системе воротной вены.

Причинами *кахектического (голодного) отека* служат алиментарная дистрофия (голодание), гипотрофия у детей, злокачественные опухоли и другие изнуряющие болезни. В основе его патогенеза лежит снижение онкотического давления крови вследствие гипопроteinемии, обусловленной нарушением синтеза белков, и повышения проницаемости стенки капилляров, связанного с нарушением трофики сосудов.

В патогенезе *воспалительного, аллергического и токсического отеков*, которые являются преимущественно локальными (местными), основную роль играет снижение онкотического давления крови и повышение онкотического давления тканей вследствие повышения проницаемости стенки капилляров и активации протеолитических ферментов в поврежденных тканях. Определенное значение в патогенезе этих отеков имеет повышение гидростатического давления крови в результате развития артериальной и венозной гиперемии, которые возникают в очаге поражения под влиянием вазоактивных медиаторов (БАВ и метаболиты).

Нейрогенный отек развивается в результате нарушения нервной регуляции водного обмена, трофики ткани и сосудов (ангиотрофоневроз). Это отек конечностей при гемиплегии и сирингомиелии, отек лица при невралгии тройничного нерва. В происхождении нейрогенного отека важную роль играют повышение проницаемости сосудистой стенки и нарушение обмена в пораженных тканях.

В развитии отека различной этиологии следует различать две стадии. В пер-

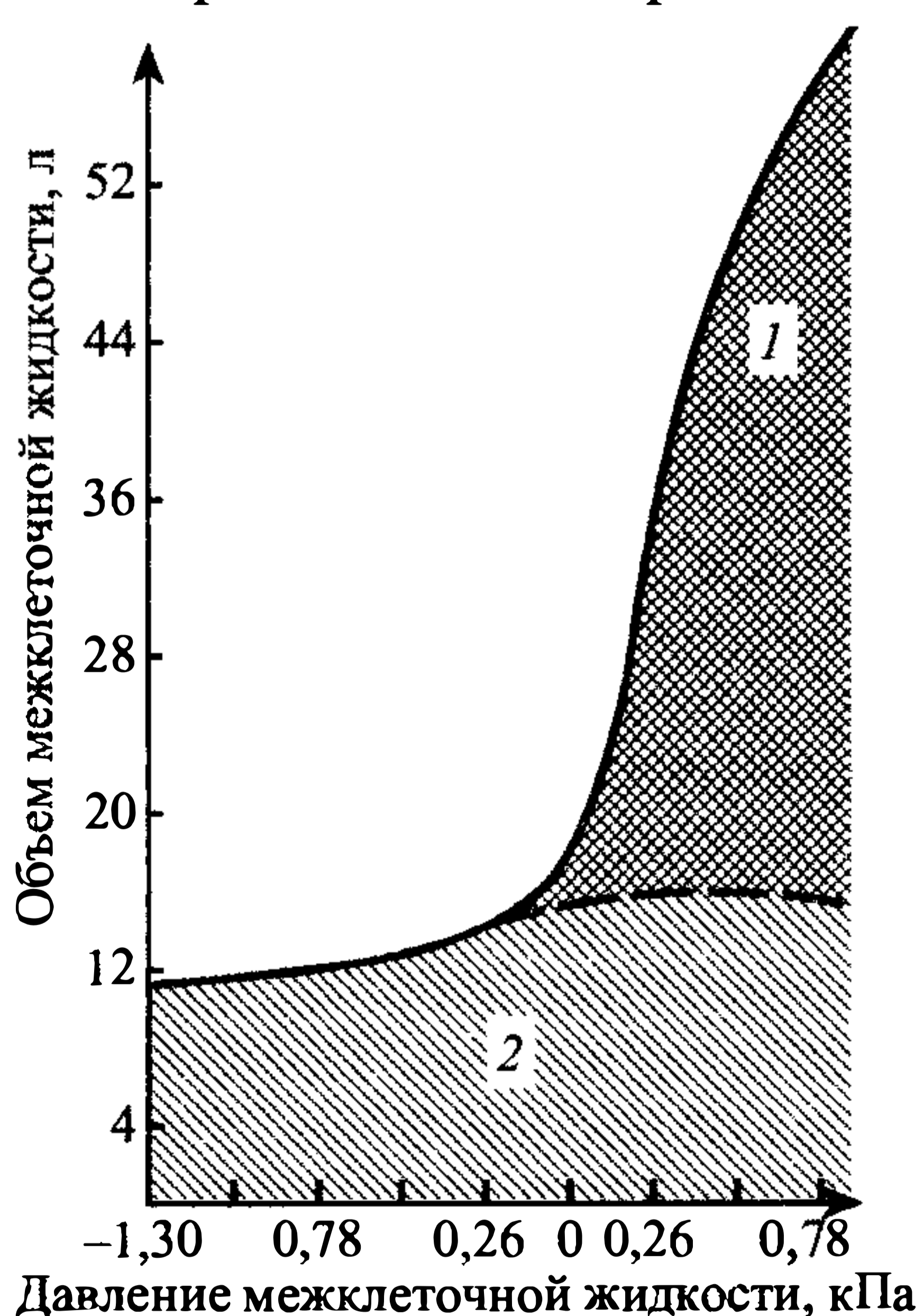


Рис. 21. Зависимость объема свободной (1) и фиксированной (2) межклеточной жидкости от ее давления, характеризующая две стадии развития отека (по А.С. Guyton, 1975)

вой стадии избыточная жидкость, поступающая в межклеточное пространство, накапливается преимущественно в гелеобразных структурах (коллагеновые волокна и основное вещество соединительной ткани), увеличивая массу немобильной, фиксированной межклеточной жидкости. Когда масса фиксированной жидкости увеличивается приблизительно на 30 %, а давление достигает атмосферного, начинается вторая стадия, для которой характерно накопление свободной межклеточной жидкости (рис. 21). Эта жидкость способна перемещаться в межклеточном пространстве под действием силы тяжести и обуславливает симптом ямки после надавливания на отечную ткань.

Последствия отека зависят от его степени и локализации. Значительное скопление жидкости вызывает сдавливание тканей, нарушение их трофики и функций (см. рис. 21).

Особо опасным является отек мозга и легких. Скопление жидкости в серозных полостях тела нарушает функцию близлежащих органов (затруднение дыхания вследствие гидроторакса).

ОБМЕН ЭЛЕКТРОЛИТОВ И ЕГО НАРУШЕНИЕ

До сих пор мы рассматривали электролиты исключительно как осмотически активные вещества, количество которых определяет большую часть осмолярности, а следовательно, и объем компартментов. Эта функция электролитов очень важная, но не единственная. В частности от градиента концентрации катионов в цитоплазме и интерстиции зависят возбудимость и проводимость нервной и мышечной тканей, а от соотношения фиксированных катионов и анионов — КОС организма. Поэтому способность поддерживать постоянную концентрацию электролитов во внеклеточной жидкости (изоиония) — одна из важнейших функций организма.

Обмен натрия и его нарушение. Натрий является главным катионом внеклеточной жидкости, который обеспечивает свыше 90 % ее катионной осмолярности. В среднем организм человека содержит около 60 мэкв Na^+ на 1 кг массы тела, что составляет около 0,15 % общей массы тела: 50 % натрия содержится во внеклеточной жидкости, 43 % — в костях и лишь 7 % — внутри клеток. При этом 70 % натрия могут свободно обмениваться. В норме концентрация Na^+ в плазме крови составляет 135—145 мэкв/л, т. е. ее колебания не превышают 10 %. Вместе с тем расхождение показателей внутриклеточной концентрации натрия в различных тканях превышает 50 %. Потребность организма в натрии, который очень хорошо всасывается в кишечнике, составляет 1—1,5 мэкв/кг в сутки. Тем не менее взрослый человек традиционно употребляет 2,5—3,1 мэкв/кг, или 4—5 г натрия в сутки в виде поваренной соли. Мощная система регуляции обмена натрия, о которой шла речь выше, позволяет взрослым сохранять баланс этого электролита при значительных изменениях в его употреблении. Выведение избытка натрия, а при необходимости — его задержка в норме осуществляются преимущественно почками. Тонкая регуляция этой функции почек обеспечивается альдостероном, который стимулирует реабсорбцию Na^+ в собирательных трубках. От альдостерона зависит реабсорбция лишь 2 % профильтровавшегося натрия, но это составляет около 30 г NaCl в сутки. В случае необходимости почки способны реабсорбировать и возвращать в кровь 99,9 % профильтровавшегося натрия. Кроме того, альдостерон стимулирует всасывание натрия в толстой кишке. Поэтому дефицит натрия у взрослого человека не наблюдается даже в случае употребления 0,5 г/сут.

Выше упоминалось о том, что почки детей раннего возраста не способны выводить избыток натрия. Это может привести к развитию отеков. Однако даже при умеренном употреблении натрия у детей наблюдается положительный натриевый баланс, поскольку повышение массы тела на 1 кг нуждается в задержке 3 г натрия.

Патологическая задержка натрия в организме обусловлена значительным уменьшением скорости клубочковой фильтрации или усиленной реабсорбцией натрия под влиянием ангиотензина II и альдостерона при вторичном гиперальдостеронизме, который наблюдается при сердечной, печеночной недостаточности и нефротическом синдроме. Вторичным такой гиперальдостеронизм называется потому, что ему предшествует усиление выработки ангиотензина II, стимулирующего реабсорбцию Na^+ в проксимальных канальцах. Реабсорбция 1 мэкв Na^+ служит причиной задержки 6 мл H_2O во внеклеточной жидкости, что при значительном накоплении натрия в организме приводит к развитию отека.

Первичный гиперальдостеронизм, обусловленный образованием альдостерон-продуцирующей опухоли в корковом веществе надпочечников, не является причиной значительной задержки натрия и воды. Это связано с тем, что в условиях стабильной работы сердца и нормального онкотического давления крови задержка Na^+ и H_2O увеличивает ОЦК и артериальное давление, вследствие чего тормозится активность симпатoadренальной и ренин-ангиотензиновой систем и повышается секреция предсердного (атриального) натрийуретического пептида (ПНП), простагландинов и NO. Снижение активности симпатических нервов и уменьшение концентрации ангиотензина II обуславливают угнетение реабсорбции Na^+ в проксимальных канальцах, что компенсирует усиленную альдостеронзависимую реабсорбцию натрия в собирательных трубках. Кроме того, ПНП, почечные ПГЕ₂, ПГІ₂ и эндотелиальный релаксирующий фактор (NO) тормозят реабсорбцию натрия и воды преимущественно в собирательных трубках.

Дефицит натрия возникает вследствие нарушения его реабсорбции в почках при недостаточности коркового вещества надпочечников и введении диуретиков или потери натрия при диарее и потоотделении. Последствия недостатка натрия зависят от характера изменений осмолярности внеклеточной жидкости, о чем шла речь выше.

Обмен калия и его нарушение. Калий является основным катионом внутриклеточной жидкости. Его содержание в организме человека — около 54 мэкв/кг, что составляет 0,2 % всей массы тела; 98 % калия содержится внутри клеток и лишь 2 % — во внеклеточной жидкости; 95 % всего калия может свободно обмениваться. Концентрация калия внутри различных клеток значительно отличается. В эритроцитах она наименьшая (100—110 мэкв/л), в мышцах — наибольшая (140—160 мэкв/л). В плазме крови у взрослых концентрация калия в норме составляет 3,8—5,1 мэкв/л. На протяжении первой недели жизни новорожденного наблюдается гиперкалиемия, т. е. повышение уровня калия в плазме от 5,7 до 8 мэкв/л. Это связано с тем, что количество ионов калия во внеклеточной жидкости определяется не столько его содержанием в организме, сколько КОС. Ацидоз, который имеет место в этом возрасте, как правило, сопровождается гиперкалиемией, о чем идет речь в соответствующем разделе, а алкалоз — гипокалиемией, т. е. снижением концентрации калия в плазме крови ниже 3,5 мэкв/л. Кроме того, поскольку высокая внутриклеточная концентрация калия создается лишь благодаря активности Na^+, K^+ -АТФазы, даже незначительное ее угнетение при гипоксии или повреждении клеток способно существенно повысить концентрацию калия во внеклеточной жидкости без изменения общего количества этого катиона в организме. И наоборот, при первичных изменениях количества калия во внеклеточной жидкости он активно “закачивается” в клетки с помощью Na^+, K^+ -АТФазы или пассивно выходит из них через селективные калиевые каналы. Na^+, K^+ -АТФаза в мышцах и некоторых других клетках активируется инсулином и адреналином, что позволяет предотвратить гиперкалиемию после еды и при физической нагрузке. Главным регулятором баланса калия в организме, как и для других фиксированных ионов, являются почки. Они способны реабсорбировать около 90 % профильтровавшегося калия. Физиологическая потеря калия с мочой и калом составляет 1,2 мэкв/кг в сутки, поэтому суточная потребность организма взрослого человека в этом электролите — 1,2—1,5 мэкв/кг. У детей в процессе рос-

та и развития потребность в калии достигает 3—7 мэкв/кг в сутки. Главными источниками калия для организма являются мясо, фрукты и овощи.

Гипокалиемия может возникать при: недостаточном поступлении калия с пищей; первичном и вторичном гиперальдостеронизме; избыточной выработке (болезнь Иценко—Кушинга) или введении глюкокортикоидов; потере калия при рвоте, диарее, лечении диуретиками и почечном канальцевом ацидозе I типа; перемещении калия внутрь клеток при алкалозе и введении инсулина. Поскольку мембранный потенциал покоя нервных и мышечных клеток прямо зависит от соотношения внутриклеточной и внеклеточной концентрации калия, уменьшение его количества во внеклеточной жидкости обуславливает выход калия из клеток, гиперполяризацию клеточной мембраны и снижение ее возбудимости. Поэтому гипокалиемия проявляется быстрой утомляемостью, парестезиями, мышечной слабостью, гипорефлексией, спазмом мышц нижних конечностей, нарушением перистальтики с запорами и паралитической непроходимостью кишечника, повышением чувствительности сердечной мышцы к дигиталису. На ЭКГ характерны удлинение интервала $Q-T$, уплощение зубца T и появление зубца U ; возможны атриовентрикулярная блокада, тахикардия. Гипокалиемия ниже 1,5 мэкв/л служит причиной паралича мышц и остановки сердца.

Гиперкалиемия возникает при почечной недостаточности, гипоальдостеронизме и гипокортицизме, ацидозе, инсулиновой недостаточности и избыточном введении калия. Повышение концентрации калия во внеклеточной жидкости снижает мембранный потенциал покоя, что усиливает возбудимость нервных и мышечных клеток. При еще большем повышении концентрации калия во внеклеточной жидкости потенциал покоя может достичь уровня порогового потенциала, что послужит причиной резкого снижения возбудимости, общей слабости и паралича. Гиперкалиемия проявляется раздражительностью, диареей, кишечными спазмами, патологическим влиянием на сердечную деятельность. Поскольку повышение концентрации калия нарушает проводимость и сердечный ритм, на ЭКГ зубец T становится высоким и заостренным, интервал $P-Q$ удлиняется, комплекс QRS расширяется; возможны блокада синусно-предсердного узла и брадикардия. При гиперкалиемии свыше 7,5 мэкв/л могут возникнуть пароксизмальная тахикардия, фибрилляция желудочков и асистолия.

Обмен магния и его нарушение. Уровень магния в организме человека составляет менее 0,036 % массы тела, но он является вторым по количеству внутриклеточным катионом и четвертым — по абсолютному содержанию в организме. Около 60 % магния находится в костях, 1/3 из которого способна к обмену. Лишь 1 % магния содержится во внеклеточной жидкости, где его концентрация составляет 0,75—1,25 ммоль/л. Около 30 % магния плазмы крови связано с белками и другими веществами. Остальное количество магния находится в ионизированном состоянии. Именно эта его часть является биологически активной. В мышцах концентрация магния составляет около 10 ммоль/л, а в эритроцитах — около 2,5 ммоль/л. Как и в случае с кальцием, при гипоальбуминемии общее количество магния уменьшается, однако уровень ионизированного магния может и не изменяться. Снижение рН способствует повышению концентрации ионизированного магния.

Человек получает магний преимущественно с зелеными овощами, орехами, бобовыми, арахисом, цитрусовыми, шоколадом, чаем, морепродуктами. В норме

в тонкой кишке абсорбируется около 35 % магния, поступающего с пищей. Жирные кислоты, фитин и алкоголь снижают его абсорбцию в кишечнике. Суточная потребность в магнии взрослого человека — 0,4 ммоль на 1 кг массы тела, у беременных и детей — в 1,5—2 раза больше. Почки способны реабсорбировать около 95 % магния преимущественно в толстой восходящей части петли Генле. Алкоголь, минералокортикоиды, внутривенное введение кальция и глюкозы снижают его реабсорбцию. Абсорбция магния в кишечнике и его реабсорбция в почках, так же как и кальция, активируются паратгормоном и витамином D. Инсулин стимулирует переход магния из внеклеточной жидкости в клетки.

Внутриклеточный магний является кофактором и активатором многих ферментов, внеклеточный — принимает участие в нейромышечном возбуждении, действуя на этот процесс подобно кальцию и противоположно калию.

Гипомагниемия возникает при уменьшении его поступления в организм, снижении всасывания в кишечнике и усилении выведения с мочой. Дефицит магния наблюдается при белково-калорийной диете, энтерите, поражении почечных канальцев, введении диуретиков, гиперальдостеронизме. У взрослых основной причиной гипомагниемии является алкоголизм. Симптомы гипомагниемии возникают при концентрации магния ниже 0,5 ммоль/л и обусловлены повышением нервной и мышечной возбудимости, которая проявляется тремором, судорогами нижних конечностей, атаксией, головокружением, бессонницей, депрессией, иногда — галлюцинациями и психозом, анорексией, тошнотой, рвотой, поносом, парестезиями. Часто развиваются артериальная гипертензия, тахикардия и экстрасистолия.

Гипермагниемия чаще всего бывает результатом гипервитаминоза D. Она также наблюдается при почечной и надпочечниковой недостаточности и в случае применения препаратов, содержащих магний. Симптомы возникают при концентрации магния в плазме свыше 2 ммоль/л. Наблюдается торможение проведения нервного импульса, что проявляется снижением сухожильных рефлексов, мышечной слабостью, гипотонией, тошнотой, рвотой, покраснением кожи с ощущением жара, потливостью, сонливостью. При концентрации магния в плазме свыше 5 ммоль/л развиваются угнетение дыхательного центра, нарушение проводимости миокарда и кома, а при концентрации свыше 7,5 ммоль/л — остановка сердца.

Обмен хлора и его нарушение. Хлор — главный анион внеклеточной жидкости и желудочного сока. Его общее количество в организме составляет около 0,12 % массы тела. Во внутриклеточной жидкости содержится всего 12,4 % хлора. Его концентрация в различных тканях неодинакова: в скелетных мышцах она составляет 4 мэкв/л, в сердечной мышце — 7 мэкв/л, в печени — 12 мэкв/л, в эритроцитах — 50 мэкв/л. Уровень хлора в плазме крови мало зависит от возраста и составляет 99—105 мэкв/л. Ионы хлора играют важную роль в поддержании осмоллярности и КОС внеклеточной жидкости. Уменьшение соотношения Na^+ и Cl^- обуславливает развитие негазового ацидоза, а увеличение — негазового алкалоза. Возможность изменения соотношения Na^+ и Cl^- обусловлена тем, что абсорбция и секреция хлора в пищеварительном канале и его реабсорбция в почках относительно независимы от транспорта натрия. Так, в ворсинках кишечника часть Cl^- всасывается через межклеточные щели по электрохимическим и концентрационным градиентам, созданным при активной реабсорбции натрия. Другая часть хлора абсорбируется в кишечнике и секретруется в желудке трансцеллюлярно с

помощью $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -противопереносчика (противотранспортера). Реабсорбция хлора в канальцах нефрона также частично зависима ($\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ - и Na^+, Cl^- -котранспорт, парацеллюлярный транспорт), а частично — независима от транспорта натрия ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -антипорт во вставочных клетках В-типа, K^+, Cl^- -симпорт в проксимальных канальцах и петле Генле, селективные хлорные каналы).

Гипохлоремия чаще всего возникает при рвоте и усиленном потоотделении. Кроме того, причиной гипохлоремии может быть применение хлорных диуретиков и муковисцидоз. Снижение концентрации хлора в плазме более чем на 20 мэкв/л служит причиной развития тяжелого алкалоза.

Гиперхлоремия возникает при почечной недостаточности или при относительно большей потере натрия и воды, чем хлора, что наблюдается при канальцевом ацидозе, недостаточности минералокортикоидов и диарее. Главным результатом гиперхлоремии является развитие ацидоза.

Обмен кальция и его нарушение. Кальций — наиболее распространенный катион организма человека, содержание которого составляет около 2 % массы тела; 99 % всего кальция находится в костях и зубах преимущественно в форме кристаллов гидроксиапатита. Не менее 1 % кальция костей способны к обмену, а через 5—6 лет он полностью обновляется. Около 1 % кальция содержится во внеклеточной жидкости. Его концентрация в плазме крови взрослых в норме составляет 2,2—2,5 ммоль/л. Внутриклеточная концентрация кальция в 10—100 тыс. раз меньше. В плазме кальций находится в трех формах: 40 % его связано с белками, 13 % — с цитратами, фосфатами, карбонатами, а 47 % — в ионизированном состоянии. Физиологической активностью обладает лишь ионизированный кальций, концентрация которого у взрослых в норме составляет 1,05—1,15 ммоль/л, или 2,1—2,3 мэкв/л. Количество ионизированного кальция увеличивается при ацидозе и уменьшается при алкалозе. При этом уровень общего кальция может существенно не изменяться. Это обусловлено тем, что повышение рН переводит дополнительное количество белков в форму полианионов, а снижение рН оказывает противоположное действие. Кроме того, ацидоз непосредственно активизирует резорбцию костей остеокластами. Все это позволяет при ацидозе высвобождать часть кальция как от связи с белками плазмы, так и из костей. Уровень общего кальция у новорожденных составляет 2—2,4 ммоль/л, у детей в возрасте до 1 года и старше — 2,5—2,8 ммоль/л. Гиперкальциемия у детей раннего возраста, вероятно, связана со склонностью их организма к ацидозу и повышенной чувствительностью к витамину D.

Кальций поступает в организм с пищей, преимущественно с молоком и сыром. В норме в кишечнике всасывается лишь 1/4 часть кальция. Этот процесс активный и регулируемый, а следовательно, может значительно изменяться в зависимости от содержания кальция в пище. В почках может реабсорбироваться до 99 % профильтрованного кальция; 85 % его реабсорбируется в проксимальном отделе и в толстой восходящей части петли Генле пассивно и парацеллюлярно. Остальной кальций реабсорбируется в дистальном отделе нефрона активно и трансцеллюлярно с помощью Ca^{2+} -АТФазы и $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ -противопереносчика. Уровень ионизированного кальция в плазме поддерживается благодаря взаимодействию паратгормона, который вырабатывается паращитовидными железами, активированного витамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$, кальцитриол) и гормона парафолликулярных С-клеток щитовидной железы — кальцитонина. Секреция паратгормона непо-

средственно стимулируется снижением концентрации кальция во внеклеточной жидкости. Паратгормон стимулирует активацию витамина D и вместе с ним усиливает резорбцию костей остеокластами, всасывание кальция в кишечнике и реабсорбцию его в почках, а также угнетает почечную реабсорбцию фосфата. Кальцитонин уменьшает резорбцию костей, но его влияние на гомеостаз кальция ограничено по сравнению с паратгормоном и витамином D.

Количество экскретируемого с мочой кальция у взрослых за сутки равно количеству кальция, абсорбированного в кишечнике, т. е. его баланс является нулевым. У беременных и детей баланс кальция, наоборот — положительный, поскольку он необходим для построения скелета ребенка. Суточная потребность в кальции у взрослых составляет 0,8—1,5 г, или 0,3—0,5 ммоль/кг. В последнем триместре беременности она повышается вдвое. У детей грудного возраста суточная потребность в кальции составляет в среднем 2,5 ммоль/кг, у детей в возрасте от 1 до 5 лет — приблизительно 2 ммоль/кг, старше 5 лет — 1,5 ммоль/кг.

В процессе переноса и отложения кальция важную роль играют кальцийсвязывающие белки (CaСвБ). В настоящее время их описано более 70: кальмодулин, парвальбумин, CaСвБ кишечника, белок S₁₀₀ головного мозга, протромбин, амелогенин и энамелин эмали зубов, остеокальцин и т. п. Изменение активности CaСвБ играет важную роль в нарушении транспорта кальция через мембраны, сократительной функции сердечных, скелетных и неисчерченных мышц, свертывания крови, минерализации костей и в механизме деструкции твердых тканей зубов при кариесе.

Роль кальция в организме не ограничивается построением скелета. От концентрации внеклеточного кальция зависят генерация потенциала действия и свертывание крови, а внутриклеточный кальций обеспечивает сочетание возбудимости и сократимости мышц, активацию ферментов, регуляцию секреции гормонов, передачу гормонального и нервного сигналов, механизмы апоптоза и некробиоза.

Гипокальциемия свойственна всем новорожденным в связи с резким прекращением поступления этого микроэлемента от матери. Снижение уровня кальция более выражено у недоношенных, а также у новорожденных, которые перенесли сильный стресс во время родов, вызванный асфиксией или травмой. У таких детей гипокальциемия обусловлена, во-первых, абсолютной и относительной паратиреоидной недостаточностью в этом возрасте; во-вторых — гиперпродукцией глюкокортикоидов, снижающих реабсорбцию кальция; в-третьих — гиперфосфатемией, которая является результатом интенсивного дефосфорилирования АТФ и креатинфосфата. У новорожденных могут наблюдаться лишь летаргия, плохое сосание и признаки повышенной возбудимости (мелкоразмашистый тремор подбородка и пальцев, ускоренное дыхание с апноэ). Легкое течение гипокальциемии в этом возрасте связано с тем, что недостаток общего кальция компенсируется повышением уровня ионизированного кальция, что является следствием ацидоза. После пятых суток жизни у детей, получающих смеси на основе коровьего молока, может развиваться тетания, вызванная гиперфосфатемией, что стимулирует отложение в костях кальция фосфата. Гиперфосфатемия у таких детей обусловлена тем, что их почки не способны экскретировать избыток фосфатов, поступающих с коровьим молоком. У детей старшего возраста и взрослых гипокальциемия наблюдается при абсолютной или относительной недостаточности

паратгормона и/или активной формы витамина D, почечной и печеночной недостаточности, энтерите, панкреатите, переливании цитратной крови, введении петлевых диуретиков и глюкокортикоидов, алкалозе, повышенном уровне фосфора и снижении концентрации магния в плазме крови. Гипокальциемия сопровождается повышением нейромышечной возбудимости, которая проявляется гиперрефлексией, судорогами, спазмофилией (тетанией — у детей в возрасте от 2 мес. до 2,5 года), бронхо- и ларингоспазмом. Характерны периоральные и периферические парестезии. Возможны аритмии, пилороспазм со рвотой, боль в животе. Недостаточное всасывание кальция из кишечника при гиповитаминозе D может привести к остеомалации — повышенному выходу кальция из костей. Хроническая гипокальциемия обуславливает развитие остеопороза и переломы костей.

Гиперкальциемия наблюдается при гиперпаратиреозе, гипервитаминозе D, злокачественных новообразованиях, длительной неподвижности или невесомости и ацидозе, в том числе при алкоголизме. Гиперкальциемия снижает нейромышечную возбудимость — возникают тошнота, рвота, анорексия, запоры, гипотония мышц, аритмия, быстрая утомляемость, депрессия и, как следствие, кома. Гиперкальциемия и гиперкальциурия могут обусловить развитие нефропатии, которая проявляется уменьшением скорости клубочковой фильтрации, натрийурезом, снижением чувствительности почечных канальцев к АДГ, полиурией, дегидратацией и полидипсией. В случае длительного воздействия патогенных факторов повышенная активность остеокластов приводит к остеопорозу с переломами костей, а при отсутствии гипофосфатемии — к кальцификации сосудов, почек, роговицы и образованию камней в почках.

Обмен фосфора и его нарушение. Фосфор в организме человека составляет около 1 % массы тела. Он входит в состав органических и неорганических соединений преимущественно в виде остатков ортофосфатной кислоты (H_3PO_4); 85 % всех фосфатов содержатся в костях и зубах, где 2/3 их представлены труднорастворимыми фосфатами кальция, а 1/3 — растворимыми соединениями (депо фосфатов крови). Всего 1 % фосфатов содержится во внеклеточной жидкости; 67 % фосфатов плазмы крови представлено фосфолипидами. Концентрация неорганических фосфатов плазмы у взрослых составляет 0,9—1,5 ммоль/л, или 1,7—2,6 мэкв/л, из которых 10—15 % связаны с белками. У детей первого года жизни уровень неорганических фосфатов плазмы достигает 1,3—2,3 ммоль/л, а с 2 до 14 лет — около 1,6 ммоль/л. При нормальном рН 80 % всех неорганических фосфатов плазмы представлены HPO_4^{2-} , 20 % — $H_2PO_4^-$. Внутриклеточная концентрация фосфатов составляет 65—100 ммоль/л, из которых около 98,5 % входят в состав органических соединений.

Фосфаты поступают в организм с животными и растительными продуктами. В нормальных условиях в кишечнике абсорбируется 70 % фосфатов, а при голодании — до 90 %. В почках реабсорбируется 70—90 % неорганических фосфатов, преимущественно в проксимальном отделе нефрона по механизму котранспорта с натрием. Суточная потребность взрослых в фосфоре составляет 10—15 мг/кг, или 0,3—0,5 ммоль/кг. У беременных минимальная суточная потребность в фосфатах повышается до 0,6 ммоль/кг, а у детей грудного возраста — до 0,8 ммоль/кг.

Всасывание фосфатов в кишечника стимулируется $1,25(OH)_2-D_3$, в меньшей степени — паратгормоном. Реабсорбция фосфатов в почках активируется витамином D и тормозится паратгормоном. В нормальных условиях уменьшение по-

ступления фосфатов с пищей и снижение концентрации неорганических фосфатов в плазме крови стимулируют образование $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$, что усиливает абсорбцию из кишечника и выход из костей фосфатов и кальция. Повышение концентрации кальция в свою очередь снижает секрецию паратгормона, тем самым усиливая реабсорбцию и тормозя экскрецию фосфатов с мочой. Наоборот, диета с повышенным содержанием фосфатов способствует снижению выработки $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$, обуславливая угнетение мобилизации фосфатов и кальция из костей и всасывание их в кишечнике. Развитие гипокальциемии при этом стимулирует секрецию паратгормона, который усиливает экскрецию фосфатов с мочой.

Поддержание нормальной концентрации неорганических фосфатов в плазме крови прежде всего необходимо потому, что они постоянно транспортируются внутрь клеток, где принимают участие в процессах окислительного фосфорилирования, т. е. переходят из неорганического пула в органический. Фосфаты входят в состав фосфолипидов, фосфопротеинов, нуклеотидов, нуклеиновых кислот, принимают участие в гликогенезе, гликогенолизе, гликолизе, неоглюкогенезе и т. п. Наиболее важна роль фосфатов в процессах хранения и обмена энергии, необходимой для осуществления движения, активного транспорта и биосинтеза. Свободная энергия, образующаяся вследствие окисления пищевых субстратов, не может непосредственно использоваться организмом. Обязательным этапом использования энергии является образование макроэргических фосфатных соединений — непосредственных донаторов свободной энергии, к важнейшим из которых относится АТФ. Перенос фосфорильной группы от АТФ к другим соединениям под влиянием киназ служит средством обмена энергии, а расщепление ортофосфата под влиянием фосфатаз приводит к высвобождению энергии.

Гипофосфатемия возникает при голодании, мальабсорбции, недостаточности витамина D, гиперпаратиреозе, приеме антацидов, хроническом алкоголизме, недостаточности почечных канальцев, в частности при синдроме Фанкони, гипофосфатемическом рахите, проксимальном канальцевом ацидозе, цистинозе. Снижение концентрации неорганических фосфатов в плазме крови также может быть результатом поглощения фосфата клетками при введении инсулина с глюкозой или при остром респираторном алкалозе. Гипофосфатемия вызывает угнетение синтеза АТФ, что нарушает функцию органов с интенсивным энергетическим обменом. Торможение синтеза 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах ухудшает поступление кислорода в ткани, что обуславливает гипоксию. Симптомами острой гипофосфатемии являются потеря сознания, онемение и парестезии кончиков пальцев, судороги, слабость и боль в мышцах, стенокардия, гемолитическая анемия, иммунодепрессивное состояние. Хроническая гипофосфатемия вызывает ухудшение памяти, летаргию, остеомаляцию, боль в костях и суставах, образование гематом, задержку роста.

Гиперфосфатемия наблюдается при интоксикации витамином D, в частности в случае передозировки ультрафиолетового облучения, а также при гипопаратиреозе, острой кишечной непроходимости, почечной недостаточности, переломах костей, новообразованиях костной ткани. Она приводит к откладыванию фосфата кальция в мягких тканях, суставах и артериях, что может обусловить развитие почечной недостаточности, аритмии, помутнение роговицы. Выраженная гиперфосфатемия в тяжелых случаях может сопровождаться гипокальциемией, которая проявляется анорексией, тошнотой, рвотой, гиперрефлексией, тахикардией, тетанией, а у детей раннего возраста — спазмофилией.

Остеопороз

Остеопороз — потеря костной массы и развитие порозности (ноздреватости) трабекулярных структур с нарушением нормального ремоделирования органического и минерального матрикса костной ткани — тесно связан с нарушением кальций-фосфорного обмена. ВОЗ оценивает остеопороз как третью по значению проблему (им поражено 11—12 % населения развитых стран, преимущественно женщины старшего возраста) после сердечно-сосудистых и онкологических болезней.

Этиология. В современных условиях остеопороз обусловлен неправильным образом жизни, для которого характерны гиподинамия и нерациональное питание. Роль алиментарного фактора заключается в недостаточном или несбалансированном поступлении в организм кальция и фосфора (нормальное соотношение этих элементов в рационе различных возрастных групп может варьировать от 1 : 1,5 до 1,5 : 1), регулярном употреблении алкогольных напитков и напитков, содержащих кофеин, кипяченной воды, злаковых, поваренной соли и сахара, а также продуктов, бедных такими витаминами, как аскорбиновая кислота (витамин С), ретинол (витамин А), группы D и K (филохиноны). Кроме того, развитию остеопороза способствуют алиментарный дефицит цинка, марганца и кобальта, избыток алюминия и железа. Этиологическую роль играют также стресс, возраст и нарушение метаболизма жировой ткани. Так, гормон лептин, ФНО- α и глюкокортикоиды снижают костную массу, а эстрогены и адипонектин тормозят развитие остеопороза.

В патогенезе остеопороза большое значение имеют нарушения гомеостаза кальция и дисбаланс резорбции и формирования костной ткани. Уменьшение физической нагрузки и снижение уровня кальция в крови стимулируют продукцию паратгормона, способствующего мобилизации кальция из скелета. Сахарный диабет, гипоксия, злоупотребление алкогольными напитками и мясными продуктами приводят к развитию ацидоза, который также усиливает мобилизацию кальция. Гиповитаминоз С снижает синтез коллагена, являющегося основой органического матрикса кости. Дефицит ретинола тормозит синтез гликозаминогликанов, которые играют важную роль в минерализации костей, а недостаток филохинонов угнетает образование основного кальцийсвязывающего белка костной ткани — остеокальцина. Стрессы сопровождаются усилением продукции глюкокортикоидов, а последние, как известно, служат причиной деградациии белкового матрикса костной ткани и потери солей кальция. Дефицит витамина D₃ нарушает всасывание кальция в кишечнике.

Патогенез возрастного остеопороза связан с гипогонадизмом и, особенно, со снижением продукции эстрогенов, которые обладают выраженным остеопротекторным эффектом. Около 23 % женщин старше 50 лет страдают остеопорозом, а у женщин старше 70 лет эта болезнь приводит к переломам шейки бедра, позвонков и лучевой кости.

В профилактике остеопороза важную роль играют физическая нагрузка, ограничение употребления сладостей, поваренной соли и белого хлеба из просеянной муки, переход на лакто-ово-вегетарианский рацион — употребление молока, сыра, яиц и соевых продуктов, богатых кальцием. Фиксации кальция в костях способствуют белки и фитоэстрогены.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ОБМЕНА МИКРОЭЛЕМЕНТОВ

Из всех химических элементов, существующих в природе, в организме человека уже выявили 81. Организм человека на 99 % состоит из углерода, кислорода, водорода, азота, кальция, фосфора, калия, натрия, магния, серы, хлора. Это так называемые *макроэлементы*. Все химические элементы, концентрация которых в организме составляет 10^{-3} — 10^{-12} %, называются *микроэлементами* и делятся на эссенциальные и токсические. К эссенциальным, т. е. абсолютно необходимым организму, относятся 15 — железо, медь, цинк, кобальт, хром, молибден, никель, ванадий, марганец, селен, йод, фтор, кремний, мышьяк, литий. Эти микроэлементы, образуя комплексы с ферментами, гормонами, витаминами, транспортными и структурными белками, оказывают выраженное влияние на все аспекты жизнедеятельности организма. Общеизвестными токсическими микроэлементами являются ртуть, свинец, кадмий, бериллий, алюминий, мышьяк, фтор, хром. Деление микроэлементов на эссенциальные и токсические в значительной мере условно. Так, с одной стороны, большинство, а возможно и все токсические микроэлементы являются эссенциальными, с другой — передозировка жизненно необходимых микроэлементов вызывает развитие интоксикации.

Микроэлементы поступают в организм человека преимущественно с пищей, а также через воздухоносные пути и кожу. Большая часть их всасывается в проксимальном отделе кишечника. Причем абсорбция катионов-металлов является специфической и селективной и нуждается в наличии специальных белков-переносчиков и ферментов. Выводятся они главным образом со слущенным эпителием пищеварительного канала, желчью, клетками эпидермиса и волос. Анионы-неметаллы всасываются относительно легко и выводятся преимущественно с мочой.

Количественный состав микроэлементов в организме человека в значительной мере определяется их содержанием в окружающей среде, в первую очередь в растениях, организме животных и воде. Тем не менее избирательность абсорбции большинства микроэлементов, способность к их депонированию и селективность выведения демонстрируют способность зрелого здорового организма поддерживать гомеостаз микроэлементов за счет ауторегуляции. Этот факт, а также существование в отдельных органах, тканях и органеллах выборочной концентрации микроэлементов, дефицит или избыток которых обуславливает тяжелые патологические последствия, свидетельствуют о важной роли микроэлементов в системе регуляции функций организма.

В эмбриональный период плод получает микроэлементы от матери и способен их накапливать. Концентрация отдельных микроэлементов в некоторых орга-

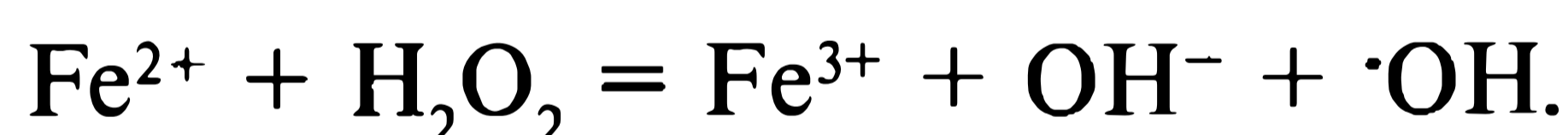
нах и тканях доношенного новорожденного превышает таковую в организме взрослого человека. У детей грудного возраста баланс микроэлементов зависит от их содержания в грудном молоке или молочных смесях, а у взрослых — в продуктах питания. Выраженный дефицит микроэлементов возникает при хронической диарее, синдроме мальабсорбции, патологии печени, ахолии, панкреатите, дуодените. Абсорбция некоторых микроэлементов нарушается при избытке в пище других макро- и микроэлементов. Нарушение обмена микроэлементов может быть результатом наследственных болезней. Вместе с тем дефицит или избыток некоторых микроэлементов в организме матери оказывает тератогенное действие на потомство, приводя к возникновению эмбрио- и фетопатий с формированием врожденных пороков.

На примерах некоторых эссенциальных микроэлементов, наиболее важных для развития и функционирования организма человека, рассмотрим общие закономерности физиологии и патофизиологии этих составляющих гомеостаза.

ОБМЕН ЖЕЛЕЗА И ЕГО НАРУШЕНИЕ

Содержание и распределение железа в организме. В организме взрослого человека содержится 3—5 г железа, которое составляет 0,006 % массы тела. В нормальных условиях около 70 % железа входит в состав гемоглобина эритроцитов, около 10 % — в состав миоглобина, около 20 % — депонируется в виде ферритина и гемосидерина, менее 1 % — входит в состав трансферрина, лактоферрина и более 70 различных ферментов. Почти все железо находится внутри клеток. В плазме крови уровень железа составляет менее 0,01 % его содержания в организме. Там оно лишь транспортируется в виде трансферрина и ферритина.

Железо — жизненно необходимый для организма металл, поскольку входит в состав многих железосодержащих ферментов и неферментных металлопротеинов. Тем не менее не связанное с белками ионизированное железо очень токсично, так как в форме Fe^{2+} оно катализирует образование гидроксильных радикалов в реакции Фентона:



По этой причине организм вынужден очень точно регулировать концентрацию свободного ионизированного железа в цитозоле клеток. Механизмы абсорбции железа в кишечнике, его транспорта в сыворотке крови, доставки в клетки, депонирования, мобилизации и реутилизации очень сложны и вместе с тем эффективны.

Источники и механизмы поступления железа в организм и пути его выведения. Организм человека не способен быстро и эффективно выводить железо. Все дети до пубертатного возраста и мужчины теряют не более 1 мг железа в сутки главным образом со слущенными клетками слизистой оболочки кишечника и кожи. Девушки и женщины дополнительно во время менструации теряют с кровью 15—40 мг железа. Гомеостаз этого микроэлемента обеспечивается регуляцией его всасывания в верхней части тонкой кишки, преимущественно в двенадцатиперстной кишке.

Существуют два механизма всасывания железа. Легко, с помощью специального переносчика — гемтранспортера (hemetransporter) — абсорбируются закис-

ное (Fe^{2+}) ферро-железо в составе гема и окисное (Fe^{3+}) ферри-железо в составе гема. Эти формы содержатся лишь в продуктах животного происхождения (печень, мясо, почки), которые не входят в рацион детей грудного возраста и вегетарианцев. Негемовое окисное железо, содержащееся в молоке, овощах, фруктах и минеральных веществах, перед всасыванием должно высвободиться из органических комплексов, восстановиться с помощью ферриредуктазы и витамина С до Fe^{2+} . Этот процесс значительно облегчается при повышенной растворимости железа под влиянием хлоридной (соляной) кислоты желудочного сока. Механизм всасывания негемового закисного железа, который в настоящее время уже достаточно изучен, реализуется с помощью апикального мембранного переносчика железа — транспортера двухвалентных металлов 1 (divalent metal transporter 1, DMT 1), или транспортера двухвалентных катионов 1 (divalent cation transporter 1, DCT 1), а также макрофагального белка, связанного с естественной резистентностью 2 (natural resistance-associated macrophage protein 2, NRAMP 2). Этот мембранный гликопротеин, содержащий 12 трансмембранных доменов, обнаруживают в исчерченной каемке энтероцитов ворсинок двенадцатиперстной кишки, эндосомах некишечных клеток и фагосомах макрофагов, которые захватывают и поглощают старые эритроциты. DMT 1 с помощью активного котранспорта с протонами переносит как Fe^{2+} , так и Zn^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} и Pb^{2+} из просвета кишечника в цитоплазму энтероцитов или из эндосом и фагосом — в цитозоль других клеток. В энтероцитах гемовое и геминовое железо высвобождается гемоксигеназой и вместе с Fe^{2+} , транспортированным DMT 1, с помощью белка с условным названием мобилферрин переносится к базальной мембране или везикулам. Последние данные свидетельствуют о том, что мобилферрин, вероятно, является Fe-АТФазой. На базальной мембране или в везикулах под воздействием гепестина (hephaestin) — белка, подобного сывороточному белку церулоплазмину, который имеет свойства феррооксидазы, Fe^{2+} окисляется до Fe^{3+} . Это необходимо потому, что дальнейшее депонирование железа в энтероцитах в виде ферритина или его поступление в кровь осуществляется лишь в окисной (Fe^{3+}) ферри-форме. Транспорт Fe^{3+} через базальную мембрану энтероцитов, а в дальнейшем — из гепатоцитов и макрофагов, осуществляется специальным переносчиком, который получил название ферропортин 1 (ferritin 1), или белок — транспортер металла 1 (metal transporter protein 1, MTP 1). Уровень MTP 1 в энтероцитах, гепатоцитах и макрофагах регулируется специальным белком — гепсидином (hepcidin), синтезируемом в печени. Любопытно, что образование гепсидина значительно усиливается при воспалении. Далее на наружной поверхности базальной мембраны Fe^{3+} связывается с трансферрином плазмы крови, молекула которого способна переносить два атома Fe^{3+} , и транспортируется с кровью. Часть Fe^{3+} временно депонируется в энтероцитах в виде ферритина. При дефиците железа в организме стимулируется синтез DMT 1 и MTP 1, повышается их активность, а синтез ферритина тормозится. При избытке железа все происходит наоборот: всасывание железа уменьшается, а часть ферритинового железа в энтероцитах увеличивается, и оно постепенно теряется организмом при слущивании энтероцитов ворсинок двенадцатиперстной кишки. Из всего железа, которое поступает с пищей, всасывается не более 10 %. Из железа, содержащегося в мясе, абсорбируется 13—22 %, из железа грудного молока — 49 %, из коровьего молока — не более 10 %, а из

железа растительных продуктов — лишь 1—3 %. Особенно плохо усваивается железо зерновых продуктов, в которых оно связано с фитиновой кислотой. Снижают абсорбцию Fe^{2+} фосфаты, оксалаты и клетчатка. Хлоридная кислота желудка, аскорбиновая и другие органические кислоты способствуют восстановлению Fe^{3+} до Fe^{2+} , улучшая тем самым всасывание железа. Кроме того, абсорбцию железа повышают аминокислоты животных белков, простые углеводы и алкоголь. Поскольку DMT 1 способен переносить разные двухвалентные металлы, избыток любого из них может препятствовать абсорбции других. Вместе с тем отсутствие меди обуславливает нарушение синтеза полимедного белка гестина и делает невозможным всасывание железа.

Потребность в пищевом железе в зависимости от возраста и пола. Потребность взрослого человека в железе составляет 20—25 мг в сутки и удовлетворяется в основном посредством реутилизации железа, которое высвобождается при метаболизме гемоглобина. Суточная потребность в пищевом железе у взрослых мужчин — 10 мг, при этом всасывается только 1 мг, или 4—5 % потребности. Остальное количество железа обеспечивается за счет его реутилизации. У детей и женщин потребность в пищевом железе значительно выше. Оно должно обеспечить около 30 % суточной потребности в железе детей раннего возраста. В период беременности и лактации женщины нуждаются в 30—60 мг пищевого железа в сутки.

Механизмы реутилизации железа. После физиологического или патологического гемолиза эритроцитов гем, который транспортируется в цитоплазму макрофагов, гепатоцитов, нефроцитов и некоторых других клеток, под действием фермента гемоксигеназы расщепляется на свободное двухвалентное железо (Fe^{2+}), СО и биливердин. Далее Fe^{2+} с помощью недавно открытого белка-переносчика — Fe-АТФазы — транспортируется в эндоплазматическую сеть, где под влиянием гестина окисляется до Fe^{3+} , связывается с апотрансферрином и через аппарат Гольджи выводится в кровь в виде трансферрина.

Механизмы депонирования железа. Избыток железа, главным образом в макрофагах костного мозга, селезенки, печени и в сидеробластах костного мозга, депонируется в виде ферритина и гемосидерина. Каждая молекула апоферритина имеет полость, в которой может находиться около 4300 атомов Fe^{3+} в форме кристалла ферригидрита ($5\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$). В норме степень насыщенности ферритина железом составляет около 2000 атомов на молекулу. Ферритин растворяется в воде и легко отдает железо. В случае перенасыщенности организма железом молекулы ферритина агрегируются, частично протеолизуются и превращаются в нерастворимый гемосидерин.

Механизмы обмена железа в некишечных клетках. Железо из макрофагов, как и пищевое, транспортируется в кровяные и другие клетки с помощью трансферрина. В некишечные клетки железо попадает путем рецептор-опосредованного эндоцитоза. Специфические трансферриновые рецепторы на наружной поверхности плазматической мембраны связывают трансферрин, после чего комплекс трансферриновый рецептор—трансферрин интернализируется (захватывается клеткой). В цитоплазме этот комплекс попадает в эндосомы, рН которых составляет 5,5—6,0. В кислой среде железо отсоединяется от трансферрина, и комплекс апотрансферрин—трансферриновый рецептор возвращается назад в плазматическую мембрану, где апотрансферрин освобождается от рецептора. Свободный Fe^{3+} вос-

становивается оксидоредуктазой до Fe^{2+} и с помощью DMT 1 транспортируется в цитоплазму и включается в состав гемоглобина, миоглобина или ферментов.

Механизмы регуляции обмена железа. Всасывание, мобилизация и депонирование железа регулируются концентрацией свободного железа в цитоплазме посредством белков, чувствительных к железу (iron responsive proteins, IRPs), которые влияют на элементы, регулирующие содержание железа (iron regulatory elements, IREs), в нетранслируемых участках нескольких мРНК; последние кодируют протеины, принимающие участие в метаболизме железа. Например, взаимодействие IRPs с IREs при уменьшении пула свободного цитоплазматического железа обуславливает усиление абсорбции Fe^{2+} энтероцитами вследствие стимуляции синтеза DMT 1 и активации захвата трансферрина некишечными клетками путем посттранскрипционной стабилизации мРНК трансферринового рецептора. Вместе с тем запасы ферритинового железа уменьшаются в результате блокировки трансляции ферритиновой мРНК.

Роль железа в организме человека. Железо принимает участие в транспорте и депонировании кислорода, окислительном фосфорилировании, окислительно-восстановительных реакциях и т. п. Окисное железо (Fe^{3+}) оказывает антиоксидантное, а закисное (Fe^{2+}) вследствие катализации реакции Фентона — прооксидантное действие.

Дефицит железа у мужчин возникает очень редко: в результате хронических кровопотерь при гемофилии, язве желудка, а также при ахолии, дуодените и в случае строгого вегетарианства. В то же время, согласно последним данным ВОЗ, у 46 % детей в возрасте 5—14 лет и 48 % беременных во всем мире наблюдается сниженный запас железа; у 50 % женщин он соответствует ранней стадии железодефицита. У детей предпубертатного возраста дефицит железа возникает в результате недостаточного его поступления с пищей при неполноценном питании или диарее. Возможно, что случаи врожденных железодефицита и анемий являются следствием генетического нарушения синтеза одного из белков — переносчиков железа. У половозрелых девушек и женщин причиной дефицита железа служит чрезмерная потеря железа при меноррагиях, метроррагиях, родах и в период лактации. Сначала уменьшаются запасы гемосидерина и ферритина, а затем снижается концентрация железа в плазме, что сопровождается низким насыщением трансферрина железом и повышением железосвязывающей способности сыворотки крови. Позднее снижается уровень гемоглобина в единице объема крови, возникают гипохромия и микроцитоз эритроцитов. Уменьшение количества гемоглобина и миоглобина вследствие дефицита железа приводит к вторичной тканевой гипоксии, а снижение уровня железосодержащих митохондриальных цитохромов, цитохромоксидаз и ферментов ЦТК — к первичной тканевой гипоксии. Гипоксия проявляется быстрой утомляемостью, мышечной слабостью с ночным недержанием мочи у девочек. Дефицит железа нарушает образование коллагена, что обуславливает поражение кожи, ногтей и слизистых оболочек. Характерны трещины в углах рта, красное окаймление губ, атрофия нитевидных сосочков языка, что делает поверхность языка гладкой и болезненной. Развиваются стоматит, ларингофаринготрахеит, сопровождающийся гиперемией задней стенки глотки, охриплостью голоса, дисфагией с ощущением застревания пищи (синдром Пламмера—Уинсона). Часто возникает атрофический ринит, иногда — озена. Во многих случаях наблюдается атрофический гастрит с ахилией, что зна-

чительно усиливает дефицит железа. Недостаток этого микроэлемента нарушает функционирование центральной и периферической нервной системы, что проявляется изменением вкусовых ощущений и парестезиями.

Избыток железа преимущественно наблюдается у мужчин. Он может быть как наследственным аутосомно-рецессивным заболеванием (наследственный (первичный) гемохроматоз), так и следствием железорезистентных и гемолитических анемий или хронического алкоголизма (вторичный гемохроматоз).

Наследственный гемохроматоз, как правило, связан с мутацией гена HFE, который относится к семейству генов ГКГС I класса. Нормальный белок HFE присоединяется к части трансферриновых рецепторов, что уменьшает связывание насыщенного железом трансферрина с рецепторами клеточных мембран. Также получены данные о том, что белок HFE оказывает отрицательное влияние на эндоцитоз комплекса трансферрин—трансферриновый рецептор. Модифицированный белок HFE, образующийся в результате мутации гена HFE, такими свойствами не обладает. Поэтому при наследственном гемохроматозе клетки начинают захватывать больше железа и накапливать его, увеличивая количество апо-трансферрина. Это сопровождается ежедневной абсорбцией в кишечнике 3—4 мг железа вместо 1 мг, что обуславливает аккумуляцию 500—1000 мг дополнительного железа в организме ежегодно. Усиление абсорбции железа наблюдается на фоне нормального его поступления с пищей и сохраненного эритропоэза, что служит причиной прогрессирующего увеличения запасов железа в организме с отложением его в печени, поджелудочной железе, сердце и эндокринных органах. Поскольку Fe^{2+} активирует процессы пероксидного окисления, первичный и вторичный гемохроматоз приводит к развитию цирроза печени, сахарного диабета с потемнением кожи (бронзовый диабет), поражения миокарда, инфантилизма и гипогонадизма. HFE-ассоциированный гемохроматоз — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, встречающееся в европейской популяции с частотой 1 : 400. Наблюдаются и другие формы наследственного гемохроматоза. Например, ювенильный гемохроматоз связывают с мутацией гена HFE-2. Возможен и аутосомно-доминантный гемохроматоз.

Перегрузка клеток Fe^{2+} с их повреждением наблюдается также при тканевой гипоксии в результате угнетения функции Fe-АТФазы. Острое отравление железом возникает при пероральном приеме свыше 900—1500 мг Fe^{2+} в виде таблеток и приводит к смерти вследствие некротического гастроэнтерита и шока.

ОБМЕН МЕДИ И ЕГО НАРУШЕНИЕ

Содержание и распределение меди в организме. В организме взрослого человека содержится 0,1—0,25 г меди, что составляет около 0,0002 % массы тела. Практически вся медь находится внутриклеточно в составе ферментов, преимущественно оксидоредуктаз. Лишь 1—3 % меди содержится в плазме крови; ее концентрация у мужчин составляет 10—20 мкмоль/л, у женщин — 13—25 мкмоль/л; 95 % меди плазмы входит в состав церулоплазмина, а остальная часть связана с альбуминами. У новорожденных содержание меди в плазме составляет лишь 3—10 мкмоль/л. Вместе с тем в тканях новорожденных концентрация меди в несколько раз больше, чем у взрослых, и снижается до их уровня лишь в возрасте 6—12 мес.

Механизмы всасывания меди. Медь всасывается в желудке и проксимальном отделе тонкой кишки преимущественно с помощью DMT 1 и, возможно, транспортера меди 1 (copper transporter 1, Ctr 1), а в дальнейшем в цитоплазме гастро- и энтероцитов связывается с белком металлотioneином. Одна молекула апопротеина данного внутриклеточного белка способна связать 7—10 атомов меди, цинка, кадмия, золота, серебра или ртути, поэтому эти металлы конкурируют между собой при абсорбции в пищеварительном канале. Кроме того, всасывание меди ухудшают фитиновая кислота и высокий уровень белка в пище. Из пищевой меди обычно всасывается около 30 %, а у беременных — около 50 %.

Механизмы транспорта, депонирования и выведения меди из организма. В базальной части энтероцитов медь освобождается от металлотioneина, временно связывается с альбуминами и некоторыми аминокислотами и транспортируется в печень, другие органы и ткани. У плода функцию транспортера меди вместо альбуминов выполняет α -фетоглобулин.

Ключевую роль в метаболизме меди играет печень, в которой она сначала связывается металлотioneином, выполняющим функции детоксикации и внутриклеточного транспорта меди. Синтез металлотioneина регулируется содержанием меди и цинка в клетках на уровне транскрипции мРНК. Повышение концентрации этих микроэлементов может стать причиной амплификации генов, кодирующих синтез металлотioneина, что обуславливает резкое повышение синтеза данного белка. Далее в лизосомах медь освобождается от металлотioneина и попадает в аппарат Гольджи, где с помощью Cu-АТФазы или выводится в желчные протоки, или транспортируется в синтезирующиеся энзимы, или включается в состав церулоплазмينا, который продуцируется в гепатоцитах. Этот мультифункциональный α_2 -гликопротеин содержит 6 атомов меди и транспортирует их из печени в органы и ткани, где они включаются в состав внутриклеточных ферментов, преимущественно оксидоредуктаз.

Доставка меди в медьсодержащие ферменты, такие как цитохромоксидаза, супероксиддисмутаза, аминоксидаза, непосредственно осуществляется маленькими цитоплазматическими протеинами, которые называются *шаперонами меди*.

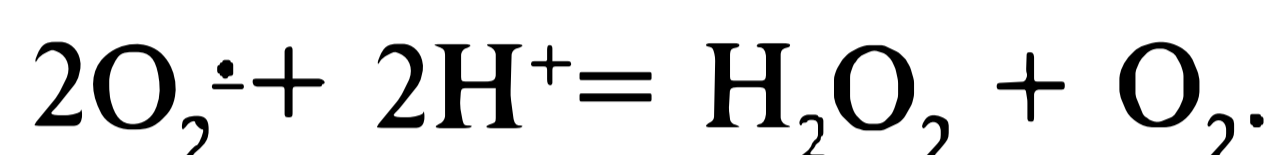
В энтероцитах, гепатоцитах и некоторых других клетках плода и новорожденных концентрация металлотioneина намного больше, а интенсивность синтеза церулоплазмينا — меньше, чем у взрослых, что и объясняет гипокупремию и накопление в тканях меди в этот период развития.

Избыточный церулоплазмин теряет сиаловую кислоту, связывается со специальными рецепторами на поверхности гепатоцитов, посредством эндоцитоза проникает в них и частично вместе с лишним комплексом медь—металлотioneин захватывается лизосомами, в которых происходит их протеолиз. Асиалоцерулоплазмин цитоплазмы гепатоцитов вместе с содержимым лизосом высвобождается с помощью аппарата Гольджи в желчные протоки, конъюгируется с билирубином и высокомолекулярными белками и выводится из организма с калом. Всего с желчью выводится 80 % меди, еще 16 % — в составе испражнений со слущенным эпителием желудка и кишечника. В норме с мочой экскретируется лишь около 4 % меди. Ежедневно в организме взрослого человека включается в состав церулоплазмينا и выводится с желчью около 0,5 мг меди.

Основные источники поступления меди в организм и суточная потребность в ней в зависимости от возраста. Поскольку организм человека не способен к реутили-

зации меди, потребность в этом микроэлементе удовлетворяется лишь его поступлением с пищей. Основными источниками меди для взрослого являются печень и мясо животных, рыба, бобовые, орехи, а для детей грудного возраста — грудное молоко. Суточная потребность в пищевой меди для взрослого составляет 2—5 мг, для ребенка грудного возраста — 0,6—0,7 мг.

Роль меди в организме человека. Медь является необходимым компонентом очень важных оксидоредуктаз. Так, главный медьсодержащий металлопротеин крови церулоплазмин кроме выполнения транспортной функции принимает участие в окислении катехоламинов, аскорбиновой кислоты и других соединений (в виде оксидазы). Особенно важно то, что церулоплазмин в плазме, а подобный ему гефестин — в цитоплазме окисляют Fe^{2+} в Fe^{3+} . Это, во-первых, дает возможность апотрансферрину мобилизовать железо из клеток и перенести его в гем, во-вторых — блокирует реакцию Фентона и замедляет ПОЛ. Антиоксидантное и противовоспалительное действие также оказывают медь- и цинксодержащая супероксиддисмутаза, которая активирует реакцию:



Цитохромоксидаза — терминальный фермент дыхательной цепи, необходимый для синтеза АТФ. Тирозиназа катализирует образование меланина, а дофамин- β -гидроксилаза — катехоламинов. Лизилоксидаза необходима для образования поперечных сшивок коллагеновых и эластических волокон. Гистаминаза и другие аминоксидазы инактивируют биологически активные амины.

Дефицит меди возможен у детей при полном парентеральном или несбалансированном по микроэлементам искусственном вскармливании. При этом дефицит трансферрина и АТФ приводит к возникновению микроцитарной железодефицитной анемии. Недостаток меди сопровождается нарушением синтеза норадреналина и дофамина в головном мозге, снижением синтеза миелина и активацией ПОЛ, сочетание которых обуславливает нарушение функции ЦНС. В последнее время появились данные о том, что болезни Альцгеймера и Паркинсона связаны с оксидативными процессами, которые, в частности, стимулируются недостаточной активностью медьсодержащих ферментов супероксиддисмутаза и церулоплазмينا. Снижение активности тирозиназы может стать причиной депигментации кожи и волос. Дефектный синтез коллагена и эластина может вызвать деформацию и ломкость костей, нарушение ороговения кожи, вазопатию и расщепляющую аневризму аорты, что наиболее характерно для *синдрома Марфана*, который представляет собой аутосомно-доминантную недостаточность лизилоксидазы.

Дефицит меди сопровождается гиперхолестеринемией, которую объясняют снижением активности лецитинхолестеринацилтрансферазы, липопротеинлипазы и некоторых других ферментов. Гиперхолестеринемия и вазопатия при дефиците меди могут стать причиной раннего развития атеросклероза и ишемической болезни сердца.

Болезнь Менкеса, которая наследуется по рецессивному типу и сцепленно с X-хромосомой и определяется с частотой 1 случай на 35 тыс. новорожденных, характеризуется дефицитом меди в печени, крови, сосудах, головном мозге и нарушением функций медьзависимых ферментов. Вместе с тем энтероциты, нефроциты, миоциты и фибробласты кожи содержат в 3—10 раз больше меди, чем

обычно. Характерны депигментация и курчавость волос. Нестабильность коллагена и эластина служит причиной развития аневризм, остеопороза, эмфиземы. Наблюдается нарушение развития головного мозга, возникает нейродегенерация с высокой летальностью в раннем детском возрасте.

Как недавно установлено, патогенез этой болезни связан с мутацией гена *АТР 7 А* в X-хромосоме, который кодирует синтез Cu-АТФазы, или белка Менкеса, во многих органах, кроме печени. При этом выведение меди из организма в составе желчи сохраняется, а абсорбция энтероцитами и транспорт в печень нарушаются, что обуславливает отрицательный баланс меди в организме.

Избыточное поступление меди в организм возможно при употреблении кислых продуктов, хранившихся в медной посуде, при отравлении пестицидами, фунгицидами и при контакте с медными рудами. Однако в педиатрии причиной повышения концентрации меди в органах и тканях чаще всего является *болезнь Вильсона—Коновалова*. Данное заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и встречается с частотой 1 : 30 000. Гетерозиготное носительство патологического гена этой болезни наблюдается с частотой от 1 : 500 до 1 : 200.

В основе патогенеза болезни Вильсона—Коновалова лежит мутация гена *АТР 7 В* в хромосоме 13, который кодирует синтез еще одной Cu-АТФазы, или белка Вильсона. В норме этот ген значительно экспрессируется в печени, почках и плаценте и слабо — в головном мозге, сердце, мышцах и поджелудочной железе. Его мутация препятствует выведению меди с желчью и образованию церулоплазмина из апоцерулоплазмина, что обуславливает накопление меди в печени и снижение концентрации церулоплазмина в крови. Хотя экскреция меди с мочой при этом увеличивается в 30 раз, происходит задержка меди в организме при нормальном ее всасывании. Накопление ионизированной меди в гепатоцитах служит причиной генерации свободных радикалов, которые разрушают клеточные мембраны, ДНК, ферментные и структурные белки. Развиваются стеатоз и цирроз печени. Периодически при разрушении гепатоцитов большое количество ионизированной меди попадает в кровь, возникают приступы гемолитической анемии и происходит откладывание меди в почках, головном мозге и других органах с их поражением. Для этой болезни характерно наличие отложений по периферии роговицы (колец Кайзера—Флейшера) золотисто-коричневатого или зеленоватого цвета.

Клинические признаки болезни Вильсона—Коновалова начинают появляться в 4-летнем возрасте, а средний возраст постановки диагноза составляет 15,5 года. К ранним признакам заболевания относятся увеличение печени и селезенки, желтуха и анорексия. Без лечения неизбежно развивается цирроз печени. В возрасте 6 лет и старше возникают нейромышечные нарушения: тремор конечностей, дизартрия (скандированная речь) и дистония (нарушение мышечного тонуса). Одновременно происходит повреждение проксимальных почечных канальцев, что проявляется потерей с мочой глюкозы, аминокислот, фосфатов и развитием почечного канальцевого ацидоза. Позднее преобладают нейропсихические осложнения: изменения личности и поведения, снижение способности к обучению.

Для лечения применяют хелаторы меди, например D-пеницилламин, а также исключают из рациона мясо, орехи, бобы, шоколад.

ОБМЕН ЦИНКА И ЕГО НАРУШЕНИЕ

Содержание и распределение цинка в организме. В организме здорового человека содержится 1,5—2,5 г цинка, который составляет около 0,003 % массы тела. Он есть во всех органах и тканях, преимущественно в составе металлоферментов. Около 63 % всего цинка находится в скелетных мышцах. Значительное количество этого микроэлемента содержится в печени, головном мозге, щитовидной железе, гипофизе, молочных железах и грудном молоке. Тем не менее наибольшая его концентрация наблюдается в предстательной железе, сперматозоидах и β -эндокриноцитах островков поджелудочной железы. В крови содержится лишь 1 % цинка. В плазме, где цинк на 70 % связан с альбуминами, его концентрация составляет 46—61 мкмоль/л, а в эритроцитах — 153—214 мкмоль/л.

Механизмы всасывания, транспорта, депонирования и выведения цинка. Перед абсорбцией в тонкой кишке цинк должен освободиться от органических носителей, а дальше часть этого гидрофильного металла проникает через апикальную мембрану энтероцитов с помощью DMT 1, о котором шла речь выше. Кроме того, транспорт цинка в энтероцитах, как и в других клетках, обеспечивается двумя семействами селективных транспортеров цинка: семейством белков — импортеров цинка (zincimporterproteins, ZnIPs), доставляющих его в цитозоль клеток, и семейством транспортеров цинка (zinctransporters, ZnTs), которые удаляют его из клеток или изолируют во внутриклеточных везикулах.

Так, ZnIP 1 способствует захвату клетками цинка и железа, ZnIP 4 селективно абсорбирует в кишечнике цинк, а ZnIP 3 высвобождает его из внутриклеточных компартментов в цитозоль. В свою очередь ZnT 1, расположенный на базолатеральной мембране энтероцитов, нефроцитов дистальных канальцев почек и на плазматических мембранах клеток других органов, высвобождает цинк из клеток в кровь. ZnT 2 и ZnT 3 переносят цинк из цитозоля клеток в специфические везикулы. ZnT 4 обеспечивает его поступление в грудное молоко. ZnT 5 транспортирует цинк в секреторные гранулы β -эндокриноцитов островков Лангерганса, а ZnT 6 — в везикулы и аппарат Гольджи.

Попав в цитозоль энтероцитов и других клеток, цинк либо депонируется в везикулах в связанном с металлотioneином состоянии, либо используется для синтеза металлоферментов, либо выводится с помощью ZnT 1 в кровь, где связывается с альбуминами и, частично, с гистидином и цистеином. Этот процесс может регулироваться концентрацией цинка в цитозоле: ее повышение стимулирует экспрессию генов, кодирующих синтез металлотioneина и ZnT 1, посредством воздействия на регулируемый металлом фактор транскрипции 1 (metal-regulatory transcription factor 1, MTF 1), который локализуется в хромосоме 1.

Такая сложная система обмена цинка не только позволяет поддерживать концентрацию этого металла в цитозоле на постоянном уровне, но и способна регулировать интенсивность его всасывания в кишечнике и реабсорбции в почках. Так, из пищи, бедной цинком, усваивается около 85 %, а из обычной пищи — лишь 10—30 % этого микроэлемента. Выводится цинк из организма преимущественно с калом, в который попадают металлоферменты поджелудочной железы и энтероцитов, а также слущенные энтероциты.

Источники поступления цинка в организм и потребность в нем в зависимости от возраста и пола. У детей грудного возраста потребность в цинке удовлетворяется при грудном вскармливании. В грудном молоке цинк связан с альбумином и лактоферрином, тогда как в коровьем — с казеином, который переваривается намного хуже. Этим и объясняется большая доступность цинка грудного молока. Цинк содержится в продуктах как животного, так и растительного происхождения, но усвоению его из последних препятствуют фитиновая кислота и клетчатка. Также всасывание цинка ухудшают медь, кальций, кадмий, фосфаты, ИЛ-1, алкоголь и дефицит витамина А. Животные белки и такие аминокислоты, как лизин, цистеин, глицин и глутамат, наоборот, способствуют его всасыванию.

Суточная потребность в пищевом цинке у взрослых мужчин составляет 15 мг, у женщин — 12 мг, у беременных — 15 мг, в период лактации — 19 мг. У детей грудного возраста она составляет 5 мг/сут., а у более старших детей — 10 мг/сут.

Роль цинка в организме человека определяется тем, что он входит в состав около 200 ферментов, относящихся ко всем известным классам. Этот микроэлемент способен связываться одновременно с четырьмя и более лигандами и имеет большое сродство к электронам, что обеспечивает стабильность соединений, в которые он входит. Поэтому в металлоферментах цинк может выполнять не только каталитическую, но и структурную функцию. К важнейшим цинксодержащим ферментам относятся алкогольдегидрогеназа, супероксиддисмутаза, аминопептидаза, карбоксипептидаза, ангиотензиназа, щелочная фосфатаза, карбоангидраза, коллагеназа и др. Цинк играет важную роль в синтезе ДНК, РНК и белка. Он стимулирует регуляцию клеточного цикла, пролиферации и дифференцировки клеток, входит в состав всех известных транскрипционных факторов, необходимых для функционирования ДНК- и РНК-полимераз. Цинксодержащие протеины принимают участие в генетической экспрессии различных факторов роста, модуляции протеинкиназ.

Кроме того, цинк входит в состав гормона вилочковой железы тимулина и необходим для созревания лимфоцитов. Он принимает участие в упаковывании инсулина, гонадотропинов и других гормонов, входит в состав глюкокортикоидных рецепторов. Цинк восстанавливает ретинол в сетчатке глаза, является необходимой составляющей белка густина, вырабатываемого в околоушных слюнных железах. Этот белок необходим для роста вкусовых сосочков, а следовательно, и для нормальной вкусовой чувствительности.

В отличие от железа, меди, марганца, хрома, ванадия, бериллия и мышьяка, цинк не изменяет свою валентность и не принимает непосредственного участия в окислительно-восстановительных реакциях, а значит, не стимулирует образование активных кислородных радикалов. Это свойство, а также наличие цинка в составе цитозольной супероксиддисмутазы, обуславливает его функцию в роли минерального антиоксиданта.

Дефицит цинка достаточно широко распространен во всем мире, особенно в регионах, где в рационе населения преобладают злаковые протеины. Он сопровождает заболевания пищеварительного канала и печени, а также может быть результатом наследственных заболеваний.

Выраженный дефицит цинка у беременной может послужить причиной гидроцефалии, уменьшения объема головного мозга и общего количества нервных клеток, микро- и анофтальмии, расщелины нёба, порока сердца у плода и новорожденного. У детей грудного возраста он может быть следствием нехватки этого микро-

элемента в организме матери, недостаточного количества ZnT 4 в молочных железах либо перевода ребенка на искусственное вскармливание. В раннем детстве и позже дефицит цинка чаще всего обусловлен недостаточным употреблением животных белков, наличием энтерита или хронического гемолиза эритроцитов. У взрослых основной причиной недостатка цинка может стать алкоголизм. Дефицит этого микроэлемента приводит к задержке роста и недостаточному развитию гонад у мальчиков, умственному недоразвитию, снижению аппетита, выпадению волос, ночной слепоте, снижению и исчезновению вкусовой чувствительности, угнетению клеточного иммунитета, нарушению сна. Ранними его признаками могут быть прыщавость и появление белых пятен на ногтях, их ломкость. У подростков и взрослых, которые с детства страдали дефицитом цинка, кроме вышеупомянутых симптомов наблюдаются карликовость, гипогонадизм без вторичных половых признаков, бесплодие, гипохромная микроцитарная анемия, нарушение заживления ран. Патогенетической составляющей большей части этих последствий дефицита цинка является отсутствие функции цинксодержащих ферментов, необходимых для пролиферации и дифференцировки клеток. Недостаточная концентрация щелочной фосфатазы при дефиците цинка может нарушать остеогенез. Агевзии (потеря вкуса) способствует недостаточная продукция цинксодержащего белка густина, а иммунодефицит является следствием нарушения синтеза тимулина с угнетением деления клеток.

Дефицит цинка может быть и результатом *энтеропатического акродерматита* — очень редкого аутосомно-рецессивного заболевания, которое проявляется везикулярным и псориазоформным дерматитом на локтях, в паховых складках и вокруг естественных отверстий, а также алопецией (выпадением волос) и диареей. При отсутствии лечения препаратами цинка это заболевание приводит к выраженному дефициту цинка и смерти. В последние годы установлен патогенез энтеропатического акродерматита. Выяснилось, что его причиной является мутация гена *SLC 39 A 4* в 15 хромосоме и, возможно, хромосоме 8, который в норме кодирует ZnIP 4. Этот белок, имеющий 8 трансмембранных доменов, в большом количестве содержится в апикальных мембранах энтероцитов и нефроцитов дистальных канальцев, обеспечивая кишечную абсорбцию и почечную реабсорбцию цинка. Недостаток ZnIP 4 обуславливает фатальный дефицит цинка.

Избыток цинка при постепенном поступлении не оказывает выраженного токсического действия, поскольку он не кумулируется и быстро выводится. В целом содержание цинка в органах и тканях благодаря совершенной системе регуляции мало изменяется в случае избыточного или умеренно недостаточного поступления цинка в организм. Изменения происходят лишь в крови. Тем не менее в случае резкого поступления большого количества цинка наблюдаются сонливость, головокружение, рвота, галлюцинации, анемия. При употреблении 45 г цинка сульфата ($ZnSO_4$) зарегистрированы отравления, закончившиеся смертью.

ОБМЕН МАРГАНЦА И ЕГО НАРУШЕНИЕ

Содержание и распределение марганца в организме. В организме здорового человека содержится около 20 мг марганца. Наибольшая его концентрация определяется в костях, печени, головном мозге, гонадах, почках и эндокринных железах, наименьшая — в скелетных мышцах и плазме крови. Печень плода не накапливает этот микроэлемент.

Механизмы поступления, всасывания, транспорта и выведения марганца. Основным источником марганца для человека являются продукты растительного происхождения, прежде всего чай, из которых он в небольшом количестве всасывается в проксимальном отделе тонкой кишки. В грудном молоке марганца меньше, чем в коровьем, но всасывается он значительно лучше именно из грудного молока. Кальций и фосфаты затрудняют абсорбцию марганца, а алкоголь ее повышает.

Через апикальную мембрану энтероцитов марганец проникает с помощью DMT 1 и специфических транспортеров, которые одновременно способны переносить кадмий. В крови он транспортируется специальным β_1 -глобулином и эффективно захватывается печенью. Небольшое количество Mn^{2+} окисляется до Mn^{3+} и транспортируется трансферрином в другие органы и ткани, где он почти полностью включается в митохондрии.

Суточная потребность в марганце для взрослого составляет 2—5 мг, для детей грудного возраста — 0,3—0,6 мг. Большая часть марганца экскретируется с желчью и соком поджелудочной железы.

Роль марганца в организме человека определяется тем, что он входит в состав активных центров ряда ферментов, а также способен активировать многие другие ферменты. Это делает марганец необходимым для полимеризации ДНК, транскрипции, синтеза ганглиозидов и глутамина. Липотропное и антиатерогенное действие марганца обусловлено активацией ферментов, необходимых для синтеза фосфолипидов и холестерина. Его участие в синтезе гликозаминогликанов обеспечивает остео- и хондрогенез. Этот микроэлемент необходим для глюконеогенеза, обмена катехоламинов и активации фактора X свертывания крови. Очень важную роль в организме играет митохондриальная супероксиддисмутаза, содержащая марганец: она защищает митохондрии от разрушительного действия супероксидного анион-радикала и предотвращает апоптоз клеток в норме и, особенно, при облучении, гипероксии и синдроме ишемии-реперфузии.

Дефицит марганца, возникающий при нарушении его всасывания, приводит к задержке роста, аномалиям развития костей и хрящей, гипогонадизму, снижению массы тела, гипохолестеринемии, нарушению свертывания крови. Снижение активности глутаминсинтетазы служит причиной интоксикации ЦНС аммонием и угнетает активность глутаматергических нейронов, а недостаток митохондриальной супероксиддисмутазы вызывает повреждение мембраны митохондрий, вследствие чего угнетается синтез АТФ. Все это нарушает нормальную деятельность головного мозга и проявляется эпилептическими судорогами. Недостаточная активность супероксиддисмутазы в митохондриях β -эндокриноцитов островков Лангерганса обуславливает их разрушение супероксидом и развитие сахарного диабета. При дефиците марганца в период внутриутробного развития могут нарушаться структура и функция вестибулярного аппарата.

Избыток марганца возникает при повышении его концентрации в воде и продуктах питания. Марганец может попадать в организм вследствие вдыхания марганцевой пыли при работе на шахте. Повышение концентрации этого микроэлемента оказывает прооксидантное действие, обуславливает повреждение мембраны митохондрий и других органелл. Главной мишенью токсического действия марганца является ЦНС и, особенно, базальные ганглии. В первую очередь повреждаются астроциты, нарушаются синтез и депонирование в нейронах дофамина,

что сопровождается неврологическими нарушениями, сходными с болезнью Паркинсона. Возможны также психические расстройства, нарушение функции гонад, рахитоподобные изменения скелета, анемия, анорексия и дизартрия. Менее тяжелое хроническое отравление марганцем у детей проявляется снижением способности к концентрации внимания и ухудшением памяти.

ОБМЕН ХРОМА И ЕГО НАРУШЕНИЕ

Источники поступления хрома и его обмен в организме. В организме взрослого человека содержится приблизительно 0,6 мг хрома. Концентрация этого микроэлемента в органах и клетках значительно превышает его уровень в сыворотке крови. В тканях новорожденных концентрация хрома в среднем в 2,5 раза выше, чем у взрослых. Всасывается он преимущественно в тощей кишке, транспортируется в крови трансферрином и выделяется в основном почками. Источниками пищевого хрома являются мясо, печень, яйца, пивные дрожжи, фрукты и овощи. Из пищевого хрома в норме всасывается не более 1 %. Суточная потребность в этом микроэlemente с рождения и до 6 мес. составляет 10—40 мкг, от полугода до 3 лет — 20—80 мкг, с 4 до 6 лет — 30—120 мкг, у детей старше 7 лет и взрослых — 50—200 мкг.

Формы существования хрома и особенности их влияния на организм. В природе хром обычно существует в двух состояниях: Cr^{6+} и Cr^{3+} . Трехвалентный хром химически стабилен и нетоксичен для организма. Хотя он и не входит в состав ферментов и кофакторов, однако считается эссенциальным нутриентом, поскольку принимает участие в метаболизме углеводов, липидов и белков, усиливая действие инсулина.

Шестивалентный хром существует лишь в виде оксидов и оксо-анионов, которые образуются при обработке и сварке металлов, изготовлении нержавеющей стали и сплавов, а также красок, лаков и т. п. В последнее время загрязнение грунтовых вод и воздуха соединениями, содержащими Cr^{6+} , прогрессивно увеличивается. В биологических жидкостях Cr^{6+} через промежуточные формы Cr^{4+} и Cr^{5+} легко восстанавливается до химически стабильного Cr^{3+} . При этом образуется большое количество очень токсичных активных кислородных радикалов, вызывающих оксидативный стресс с пероксидным окислением липидов, ДНК и белков, что активирует апоптоз клеток, генные и хромосомные мутации. В пищеварительном канале большая часть Cr^{6+} быстро восстанавливается и поступает в кровь преимущественно в виде Cr^{3+} . Вместе с тем Cr^{6+} с аэрозолями проникает в легкие, где служит причиной развития фиброза и рака.

Установлено, что **дефицит хрома** снижает толерантность к глюкозе, повышает потребность в инсулине и концентрацию холестерина в крови, ускоряет развитие атеросклероза. Известно, что у больных сахарным диабетом 2-го типа Cr^{3+} снижает уровень гликемии, а также концентрацию холестерина и инсулина в крови. Однако у здоровых людей он такое действие не оказывает. Вместе с тем у больных сахарным диабетом 2-го типа всасывание хрома из кишечника увеличивается в 3 раза, уровень его в сыворотке крови повышается, а концентрация в клетках снижается. Это свидетельствует о возможности наследственного нарушения при сахарном диабете 2-го типа транспорта Cr^{3+} в клетки, где

он необходим для обеспечения нормальной чувствительности к инсулину. Дефицит хрома в пище усиливает инсулинорезистентность, ускоряя развитие сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. Поскольку почти у 50 % населения, в первую очередь у детей, наблюдается субнормальное потребление трехвалентного хрома, можно считать, что умеренные добавки Cr^{3+} с нетоксическими лигандами способны оказывать профилактическое действие относительно развития сахарного диабета 2-го типа, инсулинорезистентного ожирения и атеросклероза.

ОБМЕН ВАНАДИЯ И ЕГО НАРУШЕНИЕ

Источники поступления ванадия и его обмен в организме. Содержание ванадия в организме не превышает 100 мкг. В кишечнике абсорбируется около 1 % пищевого ванадия, преимущественно в составе анионов. Транспортируется этот микроэлемент в крови трансферрином и выводится в основном с мочой. Накапливается ванадий в костях, жировой ткани, печени, почках, селезенке, яичках. В эритроцитах его больше, чем в сыворотке крови. Пищевыми источниками ванадия являются растительные жиры, гречка, петрушка, овес, рис, морковь, капуста, укроп, редис. Суточная потребность в ванадии для взрослого составляет 12—30 мкг.

Ванадий очень распространен в окружающей среде и широко используется в изготовлении стали и сплавов, стекла, резины, красок, лаков и фотоматериалов. Промышленные выбросы, вулканическая деятельность, сгорание нефтепродуктов и выпаривание с поверхности океана поддерживают его значительную концентрацию в воздухе. Бытовой мусор является основным источником накопления ванадия в грунтовых водах.

Роль ванадия в организме человека. По своим химическим и биологическим свойствам ванадий имеет много общего с хромом. С одной стороны, эти тяжелые металлы необходимы для жизнедеятельности организма, с другой — в высоких концентрациях они могут индуцировать острую или хроническую интоксикацию, приводя к повреждению структуры клеток и патологическим последствиям. Токсичность ванадия и хрома в значительной мере определяется степенью их окисления, т. е. валентностью. Чаще всего ванадий входит в состав ванадатов с пятивалентным или четырехвалентным ванадием.

При интрацеллюлярном восстановлении V^{5+} до V^{4+} образуются активные кислородные радикалы, которые вызывают воспаление и опухолевый рост вследствие повреждения ДНК, посттранскрипционной модификации белков или липидной пероксидации. В настоящее время ванадий используют в лечении сахарного диабета, атеросклероза и опухолей.

В 1899 г., еще до открытия инсулина, было выявлено, что соль ванадия улучшает течение сахарного диабета у человека. Тем не менее лишь в последние годы удалось выяснить механизм этого феномена. Ванадий, равно как и хром, повышает чувствительность миоцитов, адипоцитов и, возможно, гепатоцитов к инсулину. Молекулярной основой этого является стимуляция инсулином тирозинкиназы, которая, фосфорилируя тирозин белков, необходимых для транслокации в мембрану GLUT-4, переводит его в активное состояние. В свою очередь ванадий и хром угнетают активность тирозиновой фосфатазы, которая отделяет фосфо-

рильную группу от тирозина. Это продлевает пребывание белка, транслокирующего ГЛЮТ-4 в мембрану, в активном состоянии, а значит, и активное действие ГЛЮТ-4. Таким образом, ванадий и хром уменьшают инсулинорезистентность при сахарном диабете 2-го типа, увеличивая время и силу действия инсулина. Повышение чувствительности тканей к инсулину лежит и в основе антиатерогенного действия ванадия и хрома. Для профилактики и лечения сахарного диабета 2-го типа, ожирения и атеросклероза наиболее перспективны низкие дозы ванадия сульфата в комбинации с антиоксидантами.

Ванадий оказывает также парадоксальный противоопухолевый эффект, который объясняется индукцией апоптоза опухолевых клеток и/или активацией генов — супрессоров клеточного деления. Причиной такого эффекта может быть блокада тирозинфосфатазы и/или активация тирозинфосфорилазы. Кроме того, ванадий может индуцировать задержку клеточного цикла и/или оказывать цитотоксическое действие на опухолевые клетки, повреждая ДНК, ядерные транскрипционные факторы и липидные мембраны активными кислородными радикалами. Возможно, он также снижает метастатический потенциал опухолевых клеток вследствие модуляции клеточных адгезивных молекул.

Тем не менее данные о способности ванадия блокировать Na^+, K^+ -АТФазу на современном этапе развития науки не подтвердились.

Избыток ванадия обуславливает гематологические, биохимические, нефрологические, иммунологические и репродукционные нарушения, задержку роста и развития организма, изменение поведения в виде маний и депрессии.

ОБМЕН МОЛИБДЕНА И ЕГО НАРУШЕНИЕ

Источники поступления молибдена в организм и потребность в нем в зависимости от возраста. Количество молибдена, содержащегося в организме взрослого человека, по разным данным, варьирует от 20 до 70 мг. Его концентрация наибольшая в печени и почках. В крови анионные комплексы молибдена связаны с белками. Он хорошо всасывается в тонкой кишке как из неорганических соединений, растворенных в воде, так и из продуктов питания. Много молибдена в зеленых овощах, зерновых, бобовых, в почках и печени животных. Угнетают кишечную абсорбцию молибдена медь и сульфаты. Суточная потребность взрослого в этом микроэлементе составляет 75—250 мкг, детей грудного возраста — 15—30 мкг.

Роль молибдена в организме человека. Молибден входит в состав активных центров трех важных ферментов: альдегидоксидазы, ксантинооксидазы и сульфитоксидазы. Первые два фермента являются флавопротеидами, которые кроме молибдена содержат железо и серу. Альдегидоксидаза окисляет альдегиды до карбоновых кислот. Ксантинооксидаза играет важную роль в конечном этапе обмена пуринов, окисляя гипоксантин и ксантин соответственно до ксантина и мочевой кислоты. Окисление осуществляется благодаря тому, что Mo^{6+} восстанавливается в этих реакциях до Mo^{5+} , а затем до Mo^{4+} . При этом поглощается кислород и образуются супероксидный анион и пероксид водорода.

При генетическом дефекте ксантинооксидазы возникает ксантинурия с образованием ксантиновых камней в мочевых путях. В регионах с геохимическим избытком молибдена синтез ксантинооксидазы повышается, что служит причиной

развития подагры, которая характеризуется отложением солей мочевой кислоты в сухожилиях и суставах. Наблюдаются также задержка роста костей у детей, функциональные изменения печени, гипотония мышц, анемия и лейкопения. Аэрозоли молибдена могут вызывать поражение бронхов и пневмокониоз.

Сульфитоксидаза превращает сульфит в сульфат преимущественно в митохондриях печени. Генетический дефект сульфитоксидазы характеризуется аномалиями развития головного мозга и умственной отсталостью. Причина этого, возможно, заключается в недостаточном синтезе сульфолипидов и белков.

ОБМЕН СЕЛЕНА И ЕГО НАРУШЕНИЕ

Содержание и распределение селена в организме. Количество селена в организме человека значительно отличается в различных географических регионах, что обусловлено его содержанием в почве и растениях. Концентрация селена в плазме крови, где он находится в виде органических и неорганических соединений, в различных регионах составляет от 50 до 820 мкг/л. В почках, которые являются основным органом выведения селена, его содержание варьируется от 640 до 6170 мкг/кг. В других органах и тканях селен находится в составе белков, и его уровень более стабильный. Так, в мышцах он составляет 110—430 мкг/кг, в легких и сердце — 570—800 мкг/кг, а в печени — 370—720 мкг/кг. Большое количество селена содержится в клетках иммунной системы, сперматозоидах и головного мозга, где он сохраняется даже в условиях дефицита. У новорожденных и детей первых месяцев жизни уровень селена довольно низкий и с возрастом постепенно повышается.

Источники и формы поступления селена в организм человека. Хотя селен может проникать в организм через кожу и легкие, преобладающее его количество поступает с пищей. Он может усваиваться в форме неорганических соединений, таких как натрия селенит (Na_2Se_3) и натрия селенат (Na_2Se_4). Тем не менее органические формы селена обладают большей биодоступностью и меньшей токсичностью. Продукты животного происхождения и грудное молоко содержат селен преимущественно в виде селеноцистеина. Большое его количество отмечается в пивных дрожжах, злаковых, хлебе и бобовых, где он находится преимущественно в виде селенометионина, который является основной формой поступления селена в организм взрослых и детей старшего возраста.

Механизмы всасывания селена. Растворимые формы селена всасываются в тонкой кишке на 80—100 %. Селенометионин и селеноцистеин абсорбируются с помощью натрийзависимой аминокислотной транспортной системы. Неорганические соединения селена в кишечнике частично восстанавливаются из селенатов в селениты, а последние — в натрия селенид (Na_2Se) и абсорбируются вторично путем активного транспорта.

Пути биотрансформации и выведения селена. Поскольку организм высших млекопитающих не способен синтезировать и отличать друг от друга селенометионин и метионин, часть селенометионина, абсорбированного в кишечнике, неспецифически встраивается в различные белки на места, предназначенные для метионина. Такая замена метионина селенометионином существенно не влияет на функции белков, но может быть способом депонирования селена в организме.

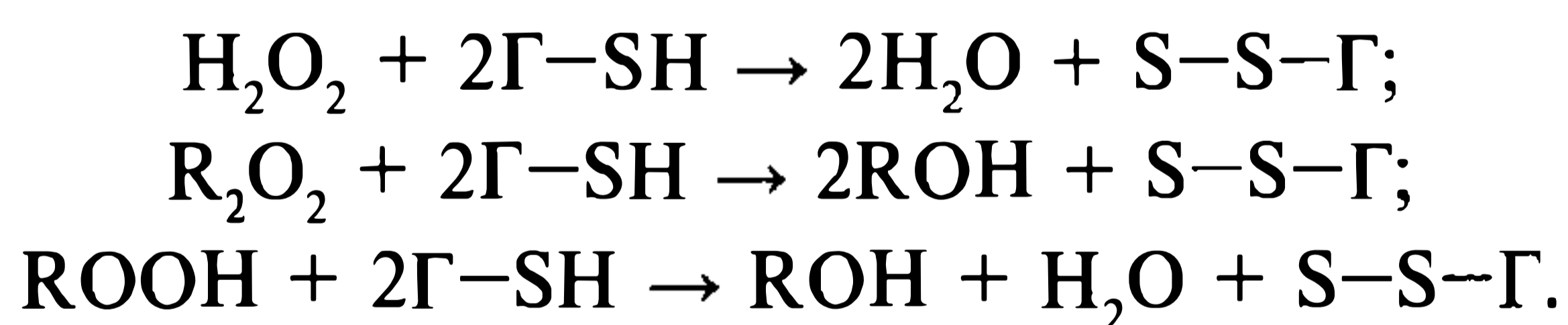
Биологическая функция селена осуществляется лишь теми селенопротеинами, которые содержат в своей первичной структуре селеноцистеин. Эта 21-я аминокислота входит в состав активных центров селеноэнзимов. Включение селеноцистеина осуществляется на основе генетической экспрессии с помощью уникальной селеноцистоинил-тРНК, распознаваемой специфическими УГА-кодонами в мРНК. Таким образом, селен является единственным микроэлементом, который находится под прямым генетическим контролем.

Хотя большая часть селенометионина путем транссульфатирования превращается в селеноцистеин, он непосредственно не включается в белки, а трансформируется в печени в серин и водорода селенид (H_2Se) с помощью фермента β -лиазы. Селениты, в свою очередь, при участии глутатионовой системы превращаются в H_2Se в эритроцитах и плазме крови через селенодиглутатион и глутатионселеноперсульфид. Водорода селенид является ключевым метаболитом, который или образует активную форму селенофосфата для включения в селенопротеины в виде селеноцистеина, или метилируется с помощью селенаденозилметионина до метилселенола (CH_3Se), диметилселенида ($(CH_3)_2Se$) и триметилселенионима ($(CH_3)_3Se^+$). Диметилселенид может выводиться с выдыхаемым воздухом, а триметилселенионим — с мочой. Незначительная часть селена выводится через кишечник, но в нормальных условиях гомеостаз этого микроэлемента регулируется в основном экскрецией его производных с мочой.

Роль селена в организме человека. На сегодняшний день идентифицировано свыше 30 селенопротеинов, которые содержат в своей первичной структуре селеноцистеин. Около половины из них очищены, а для 9 селенопротеинов секвенированы и клонированы ДНК, что позволило изучить и охарактеризовать их функцию.

Первыми были изучены ферменты семейства глутатионпероксидаз, среди которых различают гастроинтестинальную, цитозольную, внеклеточную и связанную с плазматическими мембранами.

Все селеносодержащие глутатионпероксидазы при участии восстановленного глутатиона катализируют реакцию восстановления и детоксикации пероксида водорода, органических пероксидов и гидропероксидов до нетоксических соединений:



Вместе с тем субстратом каталазы и глутатионпероксидазы, которая не содержит в своей структуре селен, является лишь пероксид водорода.

Гастроинтестинальная селеносодержащая глутатионпероксидаза образуется исключительно в пищеварительном канале и функционирует как барьер, предотвращающий всасывание гидропероксидов из пищи. Причем низкой, но стабильной концентрации этого фермента, которая наблюдается при дефиците селена, достаточно для предотвращения абсорбции гидропероксидов и повреждения ими эпителия.

Цитозольная глутатионпероксидаза защищает внутриклеточные белки печени, сердца, головного мозга, легких и клеток крови от повреждения пероксидом водорода, липопероксидами и липогидропероксидами, восстанавливая их до нетоксических соединений.

Внеклеточная глутатионпероксидаза является секреторным ферментом, который восстанавливает органические пероксиды и гидропероксиды в материнской децидуальной оболочке, эмбриональной энтодерме, желточном мешке, миокарде плода, участках окостенения, эмбриональной жировой ткани, эпителии и коже. Дефицит селена у женщин служит причиной бесплодия и спонтанных аборт, что свидетельствует о защитной роли селенопротеинов в процессе эмбрионального развития. У детей и взрослых внеклеточная глутатионпероксидаза в большом количестве определяется в проксимальных почечных канальцах, в меньшей концентрации — в миокарде предсердий, кишечнике, коже и жировой ткани.

Связанная с плазматическими мембранами глутатионпероксидаза защищает их от пероксидного окисления мембранных липидов.

Тиоредоксинредуктаза, как и глутатионпероксидаза, представляет собой селеносодержащий антиоксидантный фермент. С помощью НАДФН она восстанавливает тиоредоксин и другие соединения. Выделяют три изоформы тиоредоксинредуктазы: цитозольную, митохондриальную и внеклеточную, расположенную преимущественно в яичках. Этот фермент защищает клетки от окислительных повреждений, ингибирует апоптоз, влияя на сигнальную киназу 1 апоптоза, регулирует клеточные процессы, предотвращая повреждение различных транскрипционных факторов и восстанавливая нуклеотиды до дезоксинуклеотидов. В целом селеносодержащие тиоредоксинредуктазы способствуют выживанию клеток.

Три типа селеносодержащих йодтирониндейодиназ катализируют преобразование тетраiodтиронина (тироксина) в более активный трийодтиронин.

Селенопротеин Р, молекула которого содержит 10 атомов селена, переносит селен из печени в другие органы, в первую очередь в головной мозг и яички. В период беременности он транспортирует селен в организм плода. Приблизительно 60 % селена плазмы крови содержится в этом белке. Отсутствие селенопротеина Р у животных вызывает накопление селена в печени и снижение его концентрации в плазме и других органах. Кроме транспортной функции он выполняет еще и антиоксидантную. Считается, что недостаток этого селенопротеина может быть патогенетической основой одного из субтипов шизофрении.

Селенопротеин W необходим для нормального метаболизма мышц.

Селенопротеин капсулы сперматозоидов с молекулярной массой 17 000 кДа принимает участие в формировании жгутиков и стабилизирует их целостность, что, вероятно, обуславливает свойство селена поддерживать высокую фертильность (плодовитость) мужчин.

Кроме того, с помощью неизвестных до сих пор селенопротеинов или низкомолекулярных неорганических форм селена стимулируется мембранный транспорт глюкозы благодаря увеличению количества GLUT-1 в плазматических мембранах адипоцитов и фибробластов, даже в случае их инсулинорезистентности. Селен также оказывает инсулиноподобное действие, угнетая липолиз в жировой ткани и глюконеогенез в печени, стимулируя гликолиз, пентозофосфатный цикл и синтез жирных кислот. Механизм инсулиноподобного действия селена еще не до конца изучен, тем не менее установлено, что он активирует ключевые белки, входящие в каскад инсулиновых сигналов.

Селен регулирует функцию иммунной системы, а также способен защищать организм от воспалительных факторов, в частности при бронхиальной астме. Физиологический уровень селена угнетает активность транскрипционного ядерного

фактора NF- κ B, который контролирует экспрессию генов, кодирующих синтез воспалительных цитокинов. Это приводит, например, к значительному угнетению синтеза СРП в печени в ответ на действие ФНО- α .

Антиканцерогенное действие селена. Благодаря многочисленным эпидемиологическим наблюдениям, исследованиям на животных и культурах опухолевых клеток было установлено антиканцерогенное действие селена. Статистический анализ зависимости между содержанием селена в почве и пище, его суточным потреблением и концентрацией в крови, с одной стороны, и частотой возникновения рака, с другой, убедительно доказал отрицательную их корреляцию. В частности Б.П. Сучков еще в 1981 г. установил, что значительно повышенная заболеваемость злокачественными опухолями сельского населения предгорной лесостепной зоны в Черновицкой области связана с пониженным содержанием селена в почве местных полей и пастбищ.

Позднее в Великобритании и других странах было выявлено, что дополнительное употребление соединений селена людьми в виде пищевых добавок способствует значительному снижению общей заболеваемости раком. Причем антиканцерогенный эффект селена оказался намного сильнее, чем ретинола, β -каротина или витамина Е.

Недавно установлено, что антибластомное действие этого микроэлемента не связано с синтезом селенопротеинов и их антиоксидантным действием. Среди всех химических соединений селена наибольшим канцеропревентивным эффектом обладает метилированная его форма — метилселенол (CH_3Se), образующийся при метилировании водорода селенида. Любопытно, что такие растения, как астрагалы, особенно *Astragalus genus*, и хорошо известный нам чеснок кроме селенометионина синтезируют селенметилселеноцистеин, причем в 100—1000 раз больше, чем другие растения; последний с помощью β -лиазной реакции превращается в метилселенол.

Метилселенол в микромолярных дозах индуцирует апоптоз трансформированных клеток независимо от повреждения ДНК и без участия белка p53. Это действие селена, возможно, связано с тем, что его метилированная форма способна ингибировать протеинкиназу клеточного цикла cdk-2 и протеинкиназу C по механизму модификации цистеиновых остатков с образованием производных селена (селенотрисульфида или селенилсульфида) или посредством катализации образования дисульфида.

Дефицит селена. Основная причина дефицита селена у человека и животных — недостаточное его поступления с пищей в регионах с низким содержанием селенитов и селенатов в почве. Сельскохозяйственная деятельность человека служит причиной постепенного снижения концентрации селена в почве, растениях и, соответственно, в крови человека. У детей дефицит селена также может быть обусловлен искусственным или парентеральным вскармливанием либо возникает в результате мальабсорбции.

Дефицит селена приводит к развитию кардиомиопатии и значительно повышает риск смерти от инфаркта миокарда. Эндемическая форма кардиомиопатии известна в некоторых провинциях Китая еще с 1935 г. как болезнь Кешана. Она сопровождается образованием очагов некроза в миокарде, аритмиями и развитием сердечной недостаточности. Прием натрия селенита предупреждает развитие этой патологии, наиболее типичной для детей и беременных. Кроме того, при болезни

Кешана обнаруживают дегенеративные изменения мышц нижних конечностей, что напоминает алиментарную мышечную дистрофию (беломышечную болезнь) телят, жеребят, поросят, ягнят и молодняка домашних птиц, которая также возникает при дефиците селена. Дегенерация сердечной и скелетных мышц обусловлена свободнорадикальным повреждением мембран и белков в условиях недостаточного образования селенсодержащих антиоксидантных ферментов, а также, возможно, связана с нехваткой селенопротеина W.

Дефицит селена уменьшает количество и функциональную активность Т-лимфоцитов и, как упоминалось выше, в 2—3 раза повышает вероятность заболевания раком, служит причиной внутриутробной гибели плода, а у мужчин вызывает азоосперию или снижает подвижность сперматозоидов вследствие отрыва хвоста (жгутика) от головки.

Дефицит селена в перинатальный период приводит к развитию муковисцидоза у детей младшего возраста. Это заболевание характеризуется кистозно-фиброзным перерождением выводных протоков поджелудочной железы.

При недостатке селена наблюдаются также гепатоз и некроз печени, возможны эмоциональные и психические расстройства.

Избыток селена оказывает токсическое действие в регионах с высоким его содержанием в почве и воде в том случае, если суточное потребление этого микроэлемента превышает рекомендованную дозу более чем в 5 раз. При хроническом отравлении селеном его концентрация в моче может увеличиваться в 100 раз по сравнению с таковой у лиц с оптимальным потреблением этого микроэлемента, в 400 раз — по сравнению с концентрацией селена в моче при болезни Кешана, что свидетельствует о значительной адаптационной способности почек в поддержании гомеостаза указанного микроэлемента. Для селенового токсикоза наиболее характерны поражение ногтей и выпадение волос. Также наблюдают нарушение формирования у детей эмали и костей. Возможны хронические дерматит, артрит, анемия, дегенерация печени, гастроэнтерит, депрессивные состояния.

Хотя механизмы цитотоксического действия селенита и других неорганических соединений селена остаются невыясненными, допускается, что они основываются на способности этих соединений катализировать окисление тиолов и одновременно продуцировать супероксидный анион-радикал. Это обуславливает гибель клеток посредством апоптоза или некроза. Кроме того, H_2Se способен связываться с металлами с образованием нерастворимых комплексов. Данное свойство селена можно использовать при детоксикации отравлений тяжелыми металлами. Однако токсические дозы селена могут приводить к высвобождению металлов из металлопротеинов, что вызывает нарушение их функций.

ОБМЕН ЙОДА И ЕГО НАРУШЕНИЕ

Содержание и распределение йода в организме. В норме в организме взрослого человека содержится около 20—30 мг йода, из которых 30 % — в щитовидной железе. По сравнению с мышцами и некоторыми другими органами концентрация этого микроэлемента повышена в печени, почках, слюнных железах, надпочечниках, гипофизе, яичниках, макрофагах и нейтрофильных лейкоцитах. В крови

здорового человека содержится 50—120 мкг/л йода, причем 40—80 мкг/л представлены его органическими соединениями, связанными с белками плазмы; 85—90 % йода плазмы крови входит в состав тетраiodтиронина (T_4 , тироксин) и лишь 4—5 % — трийодтиронина (T_3). Очень незначительная часть этого микроэлемента в крови представлена в виде свободных T_4 и T_3 , концентрация которых составляет 20 и 6 нг/л соответственно. Уровень неорганических йодидов в плазме крови варьирует в пределах 0,8—6,0 мкг/л.

Обмен йода в природе и источники поступления его в организм. Неорганические соединения йода хорошо растворяются в воде, поэтому с дождями и таянием снега постепенно перемещаются в моря и океаны, где концентрация этого микроэлемента составляет 50—60 мкг/л. Вследствие испарения с поверхности Мирового океана йод снова попадает на сушу, причем основная его часть приходится на приморские регионы. Поэтому содержание йода в питьевой воде, растительных и животных продуктах определяется отдаленностью от моря. Наиболее бедны йодом горные местности.

Основными источниками этого микроэлемента для человека являются морская рыба, моллюски, морские водоросли и йодированная соль. Дети грудного возраста получают йод с грудным или коровьим молоком. Концентрация йода в грудном молоке составляет 40—80 мкг/л, а в коровьем, где он содержится лишь в виде йодидов, — 70—140 мкг/л.

Суточная потребность в йоде в зависимости от возраста и пола. Долгое время считали, что суточная потребность в йоде взрослых и детей старше 11 лет составляет 100—150 мкг. Детям с рождения до 6 мес. рекомендовали употреблять 40 мкг йода в сутки, в возрасте от 6 мес. до 1 года — 50 мкг, от 1 до 3 лет — 70 мкг, с 4 до 6 лет — 90 мкг/сут. Беременным советовали употреблять 175 мкг йода в сутки, а в период лактации — 200 мкг/сут. Сейчас такие дозы считаются минимальными, а оптимальное потребление йода, по мнению американских специалистов, должно составлять 200—600 мкг в сутки. Причем наибольшим потреблением этого микроэлемента должно быть в период полового созревания, беременности и лактации.

Всасывание и выведение йода. С пищей йод попадает преимущественно в виде йодидов и хорошо всасывается в кишечнике в ионной форме путем облегченной диффузии с использованием переносчиков и ионных каналов. Йодированные аминокислоты абсорбируются с помощью натрийзависимого вторично-активного транспорта. Другие соединения йода перед всасыванием восстанавливаются до йодидов.

Экскреция йода из организма возможна с молоком, потом и калом, но основное его количество выводится с мочой.

Роль йода в организме человека главным образом обусловлена его наличием в структуре тиреоидных гормонов, необходимых для нормального роста, развития нервной и костной ткани, синтеза белков, энергетического обмена и репродуктивной функции. Кроме того, йод, как и другие галоиды, способен образовывать в микро- и макрофагах йодиды и оксийодиды, оказывающие бактерицидное действие.

Дефицит йода, вызванный недостаточным поступлением его с пищей и водой, может обусловить нарушение гормональной функции щитовидной железы, которая для нормального синтеза и секреции гормонов должна ежедневно захва-

тывать из крови около 60 мкг йода. Гипойодоз сначала компенсируется гипертрофией и гиперплазией тиреоидного эпителия и общим увеличением массы щитовидной железы, что до определенной степени обеспечивает нормальный уровень синтеза T_4 и T_3 . Тем не менее дальнейшее уменьшение поступления йода служит причиной гипофункции щитовидной железы.

Такое заболевание называется *эндемическим зобом*. Оно носит массовый характер в Альпах, на Алтае, в Андах, Гималаях, на Кавказе, в Карпатах, Кордильерах и на Тянь-Шане. В Украине кроме Карпат эндемический зоб встречается в Полесье. Всего в мире, по данным ВОЗ, этим заболеванием страдают 200—400 млн человек. Болезнь проявляется хронической усталостью, угнетением обменных и, в первую очередь, окислительных процессов, снижением температуры тела и основного обмена. Длительный дефицит йода в детском возрасте служит причиной кретинизма. При гипотиреозе у взрослых развивается микседема (слизистый отек). В случае недостатка йода в организме беременной у новорожденного могут определяться признаки врожденной микседемы.

Кроме того, существуют наследственные и приобретенные нарушения способности щитовидной железы захватывать и концентрировать йод, а также синтезировать или секретировать тиреоидные гормоны (детально патофизиология синтеза, обмена и влияния на организм гормонов щитовидной железы рассмотрена в главе XXX “Патологическая физиология эндокринной системы”).

Избыток йода в организме может быть следствием ятрогенной или профессиональной интоксикации йодидами. В случае проникновения йода через кожу и слизистые оболочки возможно развитие аллергического дерматита, который получил название “йодизм”. Парентеральное введение препаратов йода также может нарушать функцию щитовидной железы.

При гипертиреозах, характеризующихся значительным усилением продукции гормонов щитовидной железы, концентрация йода в крови может превышать 1000 мкг/л. Тем не менее это не является результатом избыточного поступления йода в организм, а вызвано чрезмерным захватом его щитовидной железой и активацией синтеза и секреции тиреоидных гормонов в кровь, где они связываются с белками плазмы, что делает невозможным их фильтрацию в клубочках нефрона и экскрецию с мочой.

ОБМЕН ФТОРА И ЕГО НАРУШЕНИЕ

Содержание и распределение фтора в организме. Почти весь фтор содержится в твердых тканях в составе гидроксиапатита, который имеет формулу $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. Ион фтора способен замещать ион гидроксила как в молекуле гидроксиапатита, так и в активных центрах металло-, а иногда — и неметаллоферментов и неферментных белков. Соотношение OH^- и F^- в твердых тканях в среднем составляет 40 : 1, но может значительно изменяться в зависимости от биодоступности фтора. В зубах его средний уровень составляет 560 мг/кг, а в костях — 490 мг/кг. Среди твердых тканей зуба больше всего фтора содержится в цементе, меньше — в дентине и эмали. Губчатые кости содержат фтора больше, чем трубчатые. Причем у новорожденных количество фтора в костях минимальное и постепенно увеличивается к старческому возрасту, когда его накопление прекращается. Костная ткань

в определенной степени регулирует концентрацию фтора во внеклеточной жидкости, быстро связывая его при избытке и отдавая в кровь при дефиците.

В мягких тканях количество фтора очень незначительно, но стабильно. При кальцификации сосудистой стенки и других органов в них возрастает и содержание этого микроэлемента.

В крови человека концентрация фтора варьирует от 0,03 до 0,15 мг/л. В плазме он содержится в ионной и органической формах. Как и в костях, в плазме крови концентрация фтора повышается с возрастом.

Механизмы всасывания и выведения фтора. Ионы фтора всасываются в желудке и тонкой кишке посредством простой диффузии, хотя, возможно, существуют и механизмы облегченной диффузии. В норме усваивается около 80 % фтора, поступающего в пищеварительный канал преимущественно в виде растворимых неорганических соединений с водой и пищей. Дети грудного возраста получают фтор с материнским молоком. Кроме того, этот микроэлемент может быстро проникать в организм через легкие и кожу. Гомеостаз фтора, как и всех других анионов, регулируется преимущественно почками, которые экскретируют около 90 % его избыточного количества. Остальное выводится с калом и лишь незначительная часть — с потом.

Источники поступления и суточная потребность во фторе в зависимости от возраста. Фтор достаточно распространен в природе и широко используется в деятельности человека. Больше всего его там, где были или существуют вулканы или залегают месторождения фосфатов. Значительные количества фтора попадают в землю с фосфатными удобрениями, но наиболее опасны для окружающей среды выбросы в воздух соединений фтора при производстве алюминия. С рождения и до 6 мес. суточная потребность детей во фторе составляет 0,1—0,5 мг. Взрослые независимо от пола должны употреблять этот микроэлемент в количестве 1,5—4,0 мг/сут.

Следует отметить, что по сравнению с другими микроэлементами особенностью фтора является относительно малое расхождение между физиологической и токсической дозами.

Роль фтора в организме детей заключается в том, что он способствует первичной минерализации костей и зубов, особенно эмали, формируя центры кристаллизации гидроксиапатита. Большое значение имеет способность этого микроэлемента предупреждать развитие кариеса зубов. Механизм такого эффекта фтора до сих пор полностью не изучен. Само по себе фторирование гидроксиапатита не повышает прочность твердых тканей зуба. Тем не менее наличие фтора, возможно, обуславливает инактивацию металлоферментов бактерий, которые вызывают деминерализацию эмали с развитием кариеса.

Дефицит фтора, возникающий при уменьшении концентрации этого микроэлемента в питьевой воде ниже 0,5 мг/л, проявляется у детей и взрослых повышенной заболеваемостью кариесом. Врожденный гипофтороз, а также недостаток фтора у детей грудного и раннего возраста характеризуются задержкой роста и поздним прорезыванием зубов. Профилактическое фторирование воды и применение фторсодержащих зубных паст в регионах с низким содержанием фтора в питьевой воде значительно уменьшает поражение кариесом.

Избыточное потребление фтора с раннего детства, которое наблюдается при повышенной его концентрации в питьевой воде (свыше 1,5 мг/л), в частности в

некоторых регионах Юго-Востока Украины, обуславливает возникновение у детей эндемического флюороза. Это заболевание характеризуется появлением на эмали зубов пятен молочно-матового или желтоватого цвета. Зубы становятся хрупкими и быстро разрушаются без воспалительного процесса. При этом наблюдаются ломкость костей, мышечная слабость, снижение массы тела и анемия. Полагают, что данные симптомы возникают вследствие ингибирования ферментов при связывании фтора с ионами железа, меди, цинка, марганца и других металлов или с остатками некоторых аминокислот в активных центрах этих энзимов. Фтор также может инактивировать ферменты, которые не содержат металлы, но активируются ими, что наиболее характерно для магния. Так, инактивация фосфатаз в остеобластах и одонтобластах вызывает нарушение структуры и прочности костей и зубов на фоне высокой резистентности к кариесу.

Вместе с тем фтор, активируя G-белки, стимулирует такие ферменты, как аденилатциклаза и фосфолипаза C, которые посредством вторичных мессенджеров — цАМФ, инозитолтрифосфата, диацилглицерола и кальция — обуславливают многочисленные нарушения клеточных функций. В частности изменяется мембранный транспорт ионов, усиливается сокращение клеток неисчерченных мышц, нарушается барьерная функция эндотелия. Кроме того, фтор способен, независимо от G-протеинового механизма, активировать кальциевые каналы в саркоплазматической сети (ретикулуме) и ингибировать серин- или треаниновые фосфатазы.

Для хронической интоксикации фтором характерны следующие признаки: астенические состояния с нейроциркуляторной дистонией, артериальная гипертензия, атеросклероз сосудов, токсические гастрит, колит, гепатит, нефропатии, неврит, радикулит, признаки гипофункции эндокринных желез. У людей, проживающих возле предприятий, которые производят суперфосфаты и алюминий, чаще всего наблюдаются заболевания органов дыхания: носовые кровотечения, ринит и бронхит с астматическим компонентом.

Острое отравление фтором не имеет специфических признаков и характеризуется тошнотой, рвотой, поносом, желудочными коликами. Выраженное острое отравление, как правило, вызывает натрия фторид, используемый в быту для борьбы с грызунами, насекомыми и грибами. При этом вследствие образования нерастворимого CaF_2 могут возникать гипокальциемия с развитием судорог, угнетение дыхательной и сердечной деятельности.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ОБМЕНА ВИТАМИНОВ

КЛАССИФИКАЦИЯ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИТАМИНОВ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

По физико-химическим свойствам витамины подразделяют на *водо-* и *жирорастворимые* (табл. 6).

Водорастворимые витамины, за исключением витаминов B_{12} и B_9 , не способны накапливаться в тканях, поэтому во избежание гиповитаминоза их нужно употреблять постоянно. Избыток водорастворимых витаминов легко выводится из организма, а потому их передозировка невозможна.

Жирорастворимые витамины, наоборот, способны накапливаться в тканях, что до определенной степени предотвращает их дефицит. Избыточное употребление витаминов А, D, Е может привести к развитию гипервитаминоза.

По функциональным свойствам большинство водорастворимых витаминов (за исключением витаминов С и Р) и жирорастворимый витамин К относятся к *энзимовитаминам*, поскольку их активные формы играют роль коферментов. Витамины А, D_2 и D_3 по своей функции напоминают стероидные гормоны, а производные витамина F являются мощными БАВ, что дает основание причислить их к *гормоновитаминам*. Витамины С, Р, Е, А принимают участие в регуляции редокс-состояния клеток и в восстановленной форме выполняют роль антиоксидантов, т. е. соединений, которые имеют лабильные атомы водорода и неспаренный электрон. Взаимодействуя с активными кислородными радикалами и липопероксидами, антиоксиданты нейтрализуют их. При взаимодействии с окисленными формами других антиоксидантов они восстанавливают и реактивируют их. Поэтому, исходя из современных позиций, их можно причислить к *витаминам-антиоксидантам*, или *редокс-витаминам*.

По лечебно-профилактическому действию витамины можно классифицировать как *антианемические* (B_6 , B_9 , B_{12} , С), *антигеморрагические* (С, Р, К), *антигипоксические* (B_6 , С, Н, Р, F), *антисклеротические* (B_3 , B_6 , Р, F), *антитоксические* (B_3 , B_5 , B_6 , B_{12} , С), *антиинфекционные* (С, В, Р, А, F), *антидерматические* (А, B_2 , B_3 , B_5 , B_6 , Н), *антиневритические* (B_1 , B_{12}), *антирахитические* (D_2 , D_3), *антигемералопические* и *антиксерофтальмические* (А).

Большинство витаминов представлены не одним, а несколькими соединениями — **витамерами**, имеющими сходные биологические свойства. Например, термин “пиридоксин” (витамин В₆) объединяет три соединения, близких по действию и взаимно превращаемых в организме человека: пиридоксол, пиридоксаль и пиридоксамин. В табл. 6 витамеры выделены курсивом.

Таблица 6. Классификация витаминов и их свойства

Буквенное обозначение	Химическое название витаминов и их витамеров	Активные формы	Физиологические свойства
<i>Водорастворимые витамины</i>			
В ₁	Тиамин	Тиаминдифосфат (тиаминпирофосфат, кокарбоксилаза)	В качестве кофермента обеспечивает ключевые реакции аэробного обмена углеводов, играет важную роль в метаболизме нервной системы
В ₂	Рибофлавин	Флавинадениндинуклеотид, флавиномононуклеотид	В качестве кофермента анаэробных и аэробных <i>дегидрогеназ</i> и <i>оксидаз</i> принимает участие в окислении углеводов, аминокислот, жиров и синтезе стероидов
В ₃	Пантотеновая кислота	Коэнзим А (КоА-SH), дефосфо-КоА, 4-фосфопантетеин	Обеспечивает метаболизм углеводов, аминокислот и жиров, синтез жирных кислот и стероидов; принимает участие в процессах детоксикации и т. п.
В ₅ (PP)	Ниацин, <i>никотиновая кислота, никотинамид</i>	НАД, НАДФ	НАД является коферментом анаэробных <i>дегидрогеназ</i> , необходимых для окисления глюкозы, жирных кислот, глицерина, аминокислот, переносит протоны и электроны в дыхательной цепи митохондрий, принимает участие в синтезе и репарации ДНК. НАДФН — донор водорода в реакциях синтеза жирных кислот, холестерина, стероидных гормонов и при восстановлении глутатиона, а также является компонентом монооксигеназных реакций микросомального окисления ксенобиотиков и эндогенных токсинов
В ₆	Пиридоксин, <i>пиридоксол, пиридоксаль, пиридоксамин</i>	Пиридоксальфосфат, пиридоксаминфосфат	В качестве коферментов принимает участие в трансаминировании, декарбоксилировании, изомеризации аминокислот, биосинтезе гема, гормонов щитовидной железы, гистамина, серотонина, ГАМК и образовании никотинамида из триптофана
В ₉ (В ₁₂)	Фолат (фолиевая кислота, фолацин, птероилглутаминовая кислота)	Тетрагидрофолиевая кислота (ТГФК)	ТГФК в качестве кофермента обеспечивает межмолекулярный перенос одноуглеродных фрагментов, что используется в реакциях обмена аминокислот, биосинтезе физиологически активных соединений, нуклеотидов и нуклеиновых кислот

Буквенное обозначение	Химическое название витаминов и их витамеров	Активные формы	Физиологические свойства
В ₁₂	Кобаламин	Метилкобаламин, дезоксиаденозилкобаламин	<p>Метилкобаламин является коферментом <i>гомоцистеинметилтрансферазы</i>, катализирующей перенос метильной группы с N метил-ТГФК на гомоцистеин с образованием метионина и ТГФК. Это одновременно снижает сывороточный уровень гомоцистеина, который токсически влияет на сердце, образует метионин — донор метильных групп в метилировании нуклеотидов нуклеиновых кислот и пополняет пул ТГФК; последняя в форме N⁵-, N¹⁰- метенил-ТГФК и N¹⁰-формил-ТГФК становится донором соответствующих одноуглеродных радикалов при синтезе пуриновых нуклеотидов, а в форме N⁵-, N¹⁰-метилен-ТГФК принимает участие в преобразовании дезоксиуридин-5'-монофосфата в дезокситимидин-5'-монофосфат, необходимый для синтеза ДНК.</p> <p>Дезоксиаденозилкобаламин является коферментом <i>метилмалонил-КоА-мутаза</i>, которая катализирует преобразование метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА</p>
С	Аскорбиновая кислота	Аскорбиновая и дегидроаскорбиновая кислоты	<p>Принимает участие в реакциях гидроксилирования при биосинтезе коллагена, серотонина, катехоламинов, стероидов. В дыхательной цепи митохондрий является донором электронов для цитохрома С. Принимает участие в антиоксидантной защите как донор протонов и электронов для нейтрализации активных кислородных радикалов в водной фазе. Регенерирует глутатион и токоферол, которые в свою очередь принимают участие в восстановлении дегидроаскорбиновой кислоты. Способствует восстановлению Fe³⁺ до Fe²⁺, что необходимо для всасывания в кишечнике или для использования железа клетками</p>
Н	Биотин	Карбоксибиотин	<p>В качестве кофермента <i>ацетил-КоА-карбоксилазы</i> принимает участие в биосинтезе жирных кислот. В составе <i>пропионил-КоА-карбоксилазы</i> способствует окислению жирных кислот с нефизиологическим непарным количеством атомов углерода. В качестве кофермента <i>пируваткарбоксилазы</i> способствует преобразованию пирувата в оксалоацетат, необходимый как для функционирования цикла Кребса, так и для глюконеогенеза</p>

Буквенное обозначение	Химическое название витаминов и их витамеров	Активные формы	Физиологические свойства
Р	Рутин, биофлавоноиды и полифенолы	Биофлавоноиды и полифенолы: кверцетин, рутин, гесперидины, катехины, мирецетин, генистрин, бетаин, гидрокситирозол, феруловая и галловая кислоты и др.	Антиоксиданты , действие которых объясняется способностью перехватывать активные кислородные радикалы, связывать металлы с переменной валентностью, восстанавливать сульфгидрильные соединения, витамин С и глутатион. Известна способность рутина укреплять сосудистую стенку и снижать ее проницаемость (термин "витамин Р" происходит от слова <i>permeability</i> — проницаемость), что объясняется реактивацией аскорбиновой кислоты и снижением активности <i>гиалуронидазы</i> . Седативное, обезболивающее и гипотензивное действие биофлавоноидов обусловлено их способностью связываться с бензодиазепиновыми рецепторами головного мозга. Биофлавоноиды, в частности кверцетин, блокируют <i>липоксигеназу</i> , что предотвращает продукцию провоспалительных и проишемических лейкотриенов
Жирорастворимые витамины			
A ₁ A ₂	Ретинол Дегидроретинол	Ретинол, ретиналь, ретиноевая кислота, дегидроретинол	Принимают участие в обеспечении ночного зрения, роста и дифференцировки, оказывают антиоксидантное, антиканцерогенное и иммуностимулирующее действие
D ₂ D ₃	Эргокальциферол Холекальциферол	Кальцифедиол 25(OH)-D ₃ , кальцитриол 1,25(OH) ₂ -D ₃ , секальциферол 24,25(OH) ₂ -D ₃	Индукцируют биосинтез остеобластами минорных кальцийсвязывающих белков костного матрикса (остеокальцина, остеоонектина и т. п.); повышают всасывание в кишечнике и реабсорбцию в почках кальция и фосфатов; стимулируют резорбцию хряща и остеоида, не вызывая резорбцию костей; стимулируют остеогенез и усиливают минерализацию костей; угнетают продукцию паратгормона
Е	α-, β-, γ-, δ-Токоферолы α-, β-, γ-, δ-Токотриенолы	α-, β-, γ-, δ-Токоферолы α-, β-, γ-, δ-Токотриенолы	Антиоксиданты с антирадикальными и мембраностабилизирующими свойствами

Буквенное обозначение	Химическое название витаминов и их витамеров	Активные формы	Физиологические свойства
F	<p>Незаменимые <i>омега-6-полиненасыщенные жирные кислоты</i> (<i>ω-6-ПНЖК</i>): <i>линолевая, арахидоновая</i></p> <p>Незаменимые <i>ω-3-ПНЖК</i>: <i>α-линоленовая, эйкозапентаеновая, докозагексаеновая</i></p>	<p>Эйкозаноиды — производные арахидоновой кислоты: простагландины (ПГ) 2-й серии, тромбоксаны 2-й серии, лейкотриены 4-й серии</p> <p>ПГ 3-й серии, тромбоксаны 3-й серии, лейкотриены 5-й серии</p>	<p>Производные <i>ω-6-ПНЖК</i> — ПГF_{2α}, тромбоксан A₂, лейкотриен B₄ — являются бронхо- и вазоконстрикторами оказывают преимущественно провоспалительное действие, стимулируя хемотаксис нейтрофилов и фагоцитоз, адгезию и агрегацию тромбоцитов, усиливая болевой эффект гистамина и кининов, вместе с ПГЕ₂ повышают проницаемость стенки сосудов. Вазодилатационное и антиагрегантное действие ПГI₂ и ПГЕ выражено незначительно</p> <p>Производные <i>ω-3-ПНЖК</i> — тромбоксан A₃ и лейкотриен B₅ — не оказывают выраженное провоспалительное действие, а ПГI₃ является мощным антиагрегантом и вазодилататором. Вообще производные <i>ω-3-ПНЖК</i> характеризуются гипокоагуляционным, гиполипидемическим, антиишемическим и иммуномодулирующим действием</p>
<p>K</p> <p>K₁</p> <p>K₂</p>	<p>Нафтохиноны</p> <p>Филохиноны</p> <p>Менахиноны (6, 7, 9)</p>	Менахинон-4	<p>В качестве кофермента <i>γ-глутаматкарбоксилазы</i> принимает участие в образовании кальцийсвязывающей <i>γ-карбоксиглутаминовой кислоты</i>, необходимой для функционирования таких кальцийсвязывающих белков, как факторы коагуляции крови II, VII, IX, X, антитромботические белки C и S, остеокальцин и др.</p>

Витамины не поставляют энергию для организма и не имеют большого пластического значения. *К основным признакам витаминов относятся биокаталитическая или регуляторная роль и неспособность организма обеспечить себя этими соединениями за счет биосинтеза.* Вещества, не имеющие всех основных признаков витаминов, но которым присущи те или иные их свойства, называют **витаминоподобными веществами**. В частности оротовая и липоевая кислоты, а также карнитин синтезируются в организме в достаточном количестве. Инозит и холин входят в состав фосфолипидов и выполняют в организме пластическую функцию. Пангамовая кислота не является незаменимой и не выполняет роль кофермента. Парааминобензойная кислота считается витамином только для микроорганизмов, тогда как аскорбиновая кислота — только для человека, морских свинок, некоторых приматов и летучих мышей, а у большинства животных она синтезируется в достаточном количестве. Кобаламин и рибофлавин не являются витаминами для жвачных животных, а человек должен их употреблять, поскольку у него витамины B₁₂ и B₂ не всасываются из толстой кишки, где микрофлора синтезирует большое количество этих витаминов.

Некоторые витамины могут синтезироваться в организме из своих предшественников — **провитамин**ов. Провитамины А — желтые пигменты растений (α -, β - и γ -каротины) — в процессе гидролиза при участии фермента β -каротиназы стенки тонкой кишки и печени образуют две молекулы витамина А₁. Провитаминном холекальциферола (витамин D₃) является 7-дегидрохолестерин, который превращается в витамин в коже под действием ультрафиолетового излучения.

ИСТОЧНИКИ ПОСТУПЛЕНИЯ ВИТАМИНОВ И ИХ МЕТАБОЛИЗМ В ОРГАНИЗМЕ

Основные источники поступления витаминов в организм человека приведены в табл. 7. Продукты расположены в порядке снижения в них концентрации витаминов. Анализ данных табл. 17 показывает, что большинство витаминов содержится в продуктах как растительного, так и животного происхождения. Исключением являются витамин В₁₂, содержащийся исключительно в продуктах животного происхождения, и витамин Р, источником которого служат только продукты растительного происхождения. Таким образом, вполне понятно, что нормальное обеспечение организма витаминами возможно лишь при разнообразном и сбалансированном питании.

Следует помнить, что витамины В₃, В₉, С, К разрушаются в процессе термической обработки, большое количество витаминов В₉ и С теряется при консервировании, витамины В₂, В₆, В₉, В₁₂, С, А, Е, F, К быстро разрушаются под действием ультрафиолетового излучения, а витамины В₁, В₂, С и К неустойчивы к щелочам.

Таблица 7. Основные источники поступления витаминов с пищей

Буквенное обозначение	Химическое название витаминов и их витаминеров	Продукты, содержащие витамин в наибольшем количестве
В ₁	Тиамин	Ржаной хлеб, соя, дрожжи, фасоль, горох, овсяная и гречневая крупы, печень, почки
В ₂	Рибофлавин	Печень, почки, дрожжи, яйца, сыр, мясо
В ₃	Пантотеновая кислота	Печень, дрожжи, почки, яйца, сыр, соя, фасоль, горох, гречка, овес
В ₅ (РР)	Ниацин	Печень, дрожжи, мясо, почки, соя, фасоль, горох, рисовая крупа, хлеб, картофель
В ₆	Пиридоксин	Фасоль, соя, печень, почки, дрожжи, бананы, мясо, рыба, яйца, картофель, свежие овощи
В ₉ (В ₁₂)	Фолат (фолиевая кислота)	Дрожжи, печень, почки, сердце, сыр, зеленые листовые овощи, зеленый горошек, баклажаны, фрукты
В ₁₂	Кобаламин	Печень, почки, сердце, мясо жвачных животных, сыр, молоко
С	Аскорбиновая кислота	Шиповник, грецкий орех, перец сладкий красный, смородина черная, цитрусовые, капуста белокачанная, яблоки, печень, томаты, зеленый горошек, картофель, почки

Буквенное обозначение	Химическое название витаминов и их витаминеров	Продукты, содержащие витамин в наибольшем количестве
Н	Биотин	Почки, печень, сердце, соя, желток куриного яйца, рыба, дрожжи, шоколад, арахис, овсяная крупа, значительно меньше — в молоке, хлебе и овощах
Р	Рутин, био-флавоноиды и полифенолы	Черноплодная рябина, смородина черная, шиповник, щавель, чеснок, цитрусовые, вишня, брусника, крыжовник, яблоки, листья чая, шоколад, кофе, какао, виноградные соки и вина, картофель
А	Ретинол	Жир глубоководных морских рыб, печень, сливочное масло, сметана, сыр, яйца
Провитамин А	β-Каротин	Морковь, томаты, облепиха, рябина, шиповник, перец сладкий красный, тыква, печень
D ₂	Эргокальциферол	Дрожжи, грибы, растительные масла
D ₃	Холекальциферол	Жир и печень глубоководных морских рыб, сливочное масло, желток яиц
Е	α-, β-, γ-, δ-Токоферолы и токотриенолы	Соевое, кукурузное и подсолнечное масло, соя, фасоль, злаковые, сливочное масло, мясо, морская рыба, овощи
Ф	ω-6-ПНЖК: линолевая, арахидоновая ω-3-ПНЖК: α-линоленовая, эйкозапентаеновая, докозагексаеновая	Растительные масла Глубоководная морская рыба и ее свежий жир, льняное масло
K ₁ K ₂	Филохиноны Менахиноны	Шпинат, капуста, зеленые томаты, салат, рябина, крапива Печень, мясо, яйца, продукты жизнедеятельности микроорганизмов

Большинство витаминов всасывается в проксимальных отделах тонкой кишки, а витамин В₁₂ — в подвздошной кишке. Всасывание всех водорастворимых витаминов происходит при участии специальных белков-переносчиков. Абсорбция витамина В₁₂ и фолиевой кислоты является Na⁺-независимым процессом, тем не менее все другие водорастворимые витамины всасываются с помощью Na⁺-котранспортеров. Жирорастворимые витамины всасываются вместе с жирами в составе мицелл. Их абсорбция ограничивается нехваткой панкреатических энзимов и желчных кислот. Процессы, происходящие при всасывании жиров, недостаточно сформированы у новорожденных, поэтому у детей грудного возраста абсорбируется лишь 10—15 % всех употребленных жиров и, соответственно, жирорастворимых витаминов.

Микрофлора кишечника человека в значительном количестве синтезирует фолацин, витамины К, В₁, В₂, В₃, В₆, В₁₂, РР, тем не менее всасывание этих витаминов очень ограничено или совсем невозможно: переносчики водорастворимых витаминов находятся в тонкой кишке, а большая часть микрофлоры, синтезиру-

ющая витамины, — в толстой. Всасывание жирорастворимого витамина К из толстой кишки также неэффективно, поскольку оно зависит от абсорбции жиров, которые почти полностью всасываются в тонкой кишке. Неспособность организма усвоить витамины, синтезируемые кишечной микрофлорой, объясняет тот факт, что их концентрация в кале может быть выше, чем в пище.

После всасывания водорастворимые витамины транспортируются кровью в свободном состоянии или в комплексе с белками (витамины Н, В₁₂, С) в клетки печени и других органов и тканей. Среди всех водорастворимых витаминов лишь В₁₂ и значительно меньше — фолиевая кислота способны депонироваться в печени и почках, где они превращаются в свои коферментные формы, которые постепенно с током крови разносятся ко всем тканям организма. Выводятся водорастворимые витамины или их метаболиты преимущественно с мочой.

Жирорастворимые витамины в энтероцитах включаются в состав хиломикрон и в таком виде попадают в кровь. Дальше они связываются с белками и транспортируются в печень. Провитамины А — каротины — в энтероцитах превращаются в ретинол и также включаются в состав хиломикрон. Витамин А депонируется в печени в виде жирнокислотных эфиров, а затем разносится в органы и ткани в комплексе с ретинолсвязывающим белком. Витамин К депонируется в печени, селезенке и сердце, откуда транспортируется вместе с альбуминами. Витамины Е и F в составе ЛПНП или ЛПОНП поступают из печени в органы и ткани, где включаются в состав фосфолипидов клеточных мембран, в которых депонируются перед выполнением своих физиологических функций.

Наиболее сложен метаболизм витамина D. В условиях нормальной инсоляции около 80 % витамина D₃ образуется в макрофагах и адипоцитах дермы из 7-дегидрохолестерина под влиянием ультрафиолетового излучения. Отсюда эндогенный витамин вместе с пищевыми витаминами D₃ и D₂ транспортируется в печень в комплексе с D-связывающим α₁-глобулином, где гидроксилируется по 25-му атому углерода с образованием кальцифедиола 25(OH)-D₃; последний соединяется с D-связывающим белком и транспортируется в почки, в которых образуется наиболее активный кальцитриол 1,25(OH)₂-D₃. Такое почечное гидроксилирование стимулирует гипокальциемию с помощью паратгормона или непосредственно гипофосфатемия. Тем не менее при нормальной концентрации в крови Ca²⁺ и фосфата почки образуют малоактивный секальциферол 24,25(OH)₂-D₃. Кальцитриол также может синтезироваться в плаценте. Основное депо витамина находится в адипоцитах.

Витамины D и А инактивируются в печени, а продукты инактивации выводятся с желчью в виде глюкуронидов. Продукты метаболизма витаминов К и Е выводятся с мочой.

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ВИТАМИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Организм человека не способен запастись витаминами на длительное время. Поэтому они должны поступать регулярно, в полном наборе и в количестве, соответствующем физиологическим нуждам. Потребность в витаминах может меняться под влиянием различных факторов. Большое влияние на этот показатель оказы-

вают возраст и пол человека, характер и интенсивность труда, особенности диеты. Потребность в витаминах значительно увеличивается у женщин в период беременности и лактации, у детей — в период интенсивного роста. Она повышается при переохлаждении и перегревании организма, интенсивной физической нагрузке и нервно-психическом перенапряжении, гипоксии и интоксикации, гипотиреозе и недостаточности коркового вещества надпочечников. В пожилом и старческом возрасте повышенная потребность в витаминах обусловлена ухудшением всасывания и утилизации витаминов, а у новорожденных и в раннем детском возрасте — недоразвитием механизмов пищеварения и всасывания, частыми диспепсиями и дисбактериозом.

Значительный дефицит витамина в организме с выраженной клинической картиной получил название “*авитаминоз*” (рахит, цинга, пеллагра, бери-бери, пернициозная анемия, гемералопия и т. п.). Состояние умеренного дефицита витамина, когда наблюдаются лишь некоторые, незначительно выраженные специфические симптомы клинической картины авитаминоза, а в основном преобладают общие неспецифические проявления (задержка роста и развития, быстрая физическая и умственная утомляемость, нарушение концентрации внимания, раздражительность, снижение памяти и способности к обучению, головокружение и головная боль, апатия, потеря аппетита и др.), называют *гиповитаминозом*.

Уменьшение поступления витамина в организм имеет название *экзогенного гиповитаминоза*. Кроме того, различают *эндогенные гиповитаминозы*, основными причинами которых являются:

- нарушение всасывания витаминов в тонкой кишке при заболеваниях пищеварительного канала, гепатобилиарной системы и поджелудочной железы;

- нарушение всасывания и утилизации витаминов под влиянием химических веществ, в том числе фармакологических препаратов. Например, неомицин нарушает всасывание витамина А, авидин — гликопротеин сырого яичного белка — прочно связывает биотин и препятствует его абсорбции, ацетилсалициловая кислота угнетает утилизацию фолата, никотин и закись азота инактивируют витамин В₁₂;

- неспособность биохимических систем организма включать витамины в обменные процессы, в частности вследствие наличия их структурных конкурентов — *антивитаминов*. Часто это производные витаминов, которые не в состоянии выполнять их функции в ферментативных реакциях. Например, антимикобактериальные препараты — гидразиды изоникотиновой кислоты — включаются вместо витамина РР в структуру НАД и НАДФ, при этом коферменты теряют способность принимать участие в метаболизме тех клеток, в которые проникают данные препараты, в частности в микобактериях туберкулеза; транквилизаторы триоксазинового ряда угнетают утилизацию рибофлавина, нарушая синтез его коферментной формы; противораковые препараты (аминоптерин и метотрексат) вытесняют фолиевую кислоту из фолатзависимых ферментов, блокируя синтез нуклеиновых кислот и деление клеток; сульфаниламидные препараты включаются вместо парааминобензойной кислоты в структуру фолиевой кислоты, что делает ее физиологически неактивной; антикоагулянты (кумарины) являются антивитаминами нафтохинонов;

- нарушение транспорта витаминов кровью при угнетении или прекращении синтеза белков-транспортёров печенью, а также в результате их потери при нефротическом синдроме;

- нарушение депонирования витаминов при патологии печени и почек;
- конкурентная утилизация витаминов кишечными паразитами и патогенной микрофлорой;
- повышенная потребность в витаминах (беременность, лактация, физическая и нервно-психическая перегрузки, неблагоприятные климатические и производственные условия и т. п.);
- врожденные нарушения обмена витаминов (нарушение синтеза или структуры белков-переносчиков, белков-транспортеров, ферментов, необходимых для образования коферментных форм витаминов, или апоферментов, усиление катаболизма витаминов или нарушение их реабсорбции в почках и т. д.);
- угнетение сапрофитной кишечной микрофлоры, которая продуцирует некоторые витамины.

Классические авитаминозы развиваются очень редко, в основном в условиях длительного голодания, когда витаминная недостаточность сопровождается алиментарную дистрофию. Другими причинами авитаминозов могут быть массивное попадание в организм антивитаминов, а также некоторые наследственные ферментопатии и тяжелые заболевания пищеварительной системы, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции. Достаточно распространены гиповитаминозы среди беременных и детей. Очень часто наблюдается недостаточность сразу нескольких витаминов. Такие состояния носят название “*полигиповитаминозы*”.

В условиях современной Украины полигиповитаминозы остаются распространенным явлением среди взрослых и детей. Это обусловлено рядом обстоятельств. Во-первых, в рационе городского населения увеличилась часть консервированных и рафинированных продуктов питания и белого хлеба, имеющих сниженную витаминную ценность. Во-вторых, значительное количество витаминов теряется в процессе термической обработки пищи, а также в результате действия кислорода и света при длительном хранении. В-третьих, резкое снижение энергозатрат современным человеком привело к значительному уменьшению общего объема потребляемой пищи. Это, в свою очередь, снизило поступление в организм витаминов и микроэлементов, что особенно усиливается при соблюдении популярных в настоящее время вегетарианской диеты, “лечебного голодания” и других экзотических и модных диет, характеризующихся несбалансированностью и неполноценностью. И наконец, важнейшей причиной дефицита витаминов для значительной части населения нашей страны остается низкий уровень жизни, что делает невозможным приобретение необходимого количества свежих овощей, фруктов, мяса и рыбы.

Происхождение и развитие витаминной недостаточности у детей имеет некоторые особенности. У новорожденных и детей раннего возраста витаминная недостаточность наблюдается чаще. Она может быть следствием недостаточного поступления витаминов в плод в период внутриутробного развития и недостаточного содержания некоторых витаминов в грудном молоке при нерациональном питании кормящей женщины. Недостаток витаминов в период беременности и кормления грудью наносит ущерб здоровью матери и ребенка, является одной из причин недонашивания, врожденных пороков, нарушения физического и умственного развития детей. Витаминная недостаточность у новорожденных и детей раннего возраста усиливается при искусственном вскармливании (использование неадаптированных для детского питания смесей из коровьего молока), нерацио-

нальном питании детей раннего возраста, наследственных и приобретенных болезнях, в результате которых нарушаются поступление в организм ребенка витаминов, их депонирование и метаболизм. Частыми причинами витаминной недостаточности у детей бывают дисбактериоз и повышенная потребность в витаминах при гипоксии новорожденных, инфекциях, диатезах, аллергических заболеваниях и железодефицитных состояниях детей раннего возраста. Особенно выражена склонность к развитию гиповитаминозов в первые месяцы жизни у недоношенных детей в результате меньшего депонирования в организме витаминов А, D, E, B₉, B₁₂, с одной стороны, и большей потребности в витаминах — с другой.

Недостаточность антиневротического витамина B₁

Гиповитаминоз тиамин (витамин B₁) проявляется главным образом поражением периферической и центральной нервной системы. Развивается полиневрит с нарушением периферической чувствительности, которая сопровождается ощущением ползания мурашек и возникновением невралгии. Характерны потеря памяти на недавние события, головная боль, раздражительность, снижение аппетита, тошнота, запоры. Кроме того, развивается слабость миокарда, проявляющаяся тахикардией даже при незначительных нагрузках.

Патогенное действие недостатка витамина B₁ объясняется прежде всего нарушением окислительного декарбоксилирования пирувата и α-кетоглутарата с частичной блокировкой обмена углеводов, который сопровождается энергодефицитом и накоплением пировиноградной и α-кетоглутаровой кислот с развитием метаболического ацидоза. Нарушение метаболизма углеводов активизирует катаболизм белков и жиров, что приводит к снижению массы тела и мышечной атрофии, а у детей — к задержке роста. Особая чувствительность нервной ткани к недостатку тиамин объясняется тем, что основным энергетическим источником для нервных клеток является глюкоза. Питание преимущественно пищей, обогащенной углеводами, и употребление на этом фоне морепродуктов, которые содержат фермент тиаминазу, разрушающий тиамин, усиливает недостаточность витамина B₁.

Авитаминоз B₁ описан как болезнь *бери-бери*, что в переводе с индийского языка означает “овца”. Это связано с изменением походки больных. Другое название — *кандальная болезнь* — возникло потому, что ею часто болели узники в южных странах, которых кормили почти исключительно очищенным рисом, не содержащим тиамин. Выделяют две формы болезни: сухую (нервно-паралитическую) с развитием параличей и атрофией мышц и отечную (сердечную) в зависимости от преобладания поражения нервной или сердечно-сосудистой системы.

К врожденным нарушениям обмена тиамин относятся:

- *синдром Вернике—Корсакова*, основой которого является уменьшение количества фермента транскетолазы к тиаминпирофосфату. Для этого синдрома характерны кровоизлияния в головной мозг с развитием офтальмоплегии, нистагма, атаксии, апатии, дезориентации, характерной для *энцефалопатии Вернике*. В случае прогрессирования болезни присоединяются ретроградная амнезия, неспособность усваивать новую информацию, болтливость, идентифицируемые как признаки *психоза Корсакова*. Приобретенная форма этого синдрома часто наблюдается у больных хроническим алкоголизмом;

- **подострая некротизирующая энцефалопатия** возникает при нарушении образования в головном мозге тиаминтрифосфата. Болезнь проявляется потерей аппетита, рвотой, затруднением сосания. Дети грудного возраста теряют способность держать голову, у них развиваются многочисленные неврологические расстройства. Без лечения болезнь заканчивается летально в течение первых лет жизни.

Недостаточность рибофлавина

Патогенное действие недостаточности витамина В₂ (рибофлавина) связано с нарушением процессов биологического окисления, вызывающего энергодефицит, который уже на ранних этапах проявляется общей слабостью, повышенной утомляемостью и склонностью к простудным заболеваниям.

Клинически картина арибофлавиноза характеризуется повреждением высокоаэробных митотических тканей, к которым относятся эпителиальная, кроветворная и лимфоидная. Наблюдаются хейлоз (трещины губ и уголков рта), ангулярный стоматит и глоссит (язык ярко-красного цвета), себорейный дерматит, особенно носогубного треугольника. Конъюнктура глаз теряет блеск вследствие закупорки слезного канала слущенным эпителием. Роговица прорастает сосудами и со временем мутнеет. Может развиваться катаракта. У детей часто возникают нормохромная гипорегенераторная анемия и лейкопения.

Недостаточность антипеллагрического витамина РР

В основе патогенеза недостаточности витамина РР лежат уменьшение энергетического обеспечения клеток, нарушение синтеза и репарации ДНК, угнетение синтеза жирных кислот, холестерина и стероидов, а также снижение антиоксидантных возможностей клеток. Все это нарушает пролиферативную и функциональную активность митотических тканей и служит причиной дегенерации проводящих путей, гибели нейронов и нарушения функций периферической и центральной нервной системы.

Клиническая картина ниациновой недостаточности характеризуется симптомокомплексом “трех Д”: *дерматит, диарея, деменция*, которые в комплексе формируют клиническую картину *пеллагры* (от итал. *pelle agra* — шероховатая кожа). Это заболевание было распространено в XVI в. в Италии, Испании, Румынии, Западной Грузии, где в рационе населения на фоне недостатка животного белка значительное место занимала кукуруза, в которой витамин РР содержится в тяжело усваиваемой для человека форме. Само название витамина РР означает *противопеллагрический* (*pellagra preventive*).

Дерматит возникает на открытых участках кожи под действием солнечных лучей. Кожа симметрично краснеет, возникают гиперкератоз, слущивание, трещины, гиперпигментация и вторичная инфекция. Поражаются слизистые оболочки (стоматит, гингивит, глоссит, уретрит, вагинит, проктит).

Диарея обусловлена атрофией эпителия желудка и кишечника, сопровождается тошнотой и потерей аппетита.

Деменция начинается с головокружения, головной боли, апатии, неврастенического синдрома и заканчивается умственной отсталостью и развитием психозов

с дезориентацией и галлюцинациями. Поражение периферической нервной системы характеризуется сильной нервно-мышечной болью и парестезиями в виде жжения.

К другим симптомам болезни относятся анемия и миокардиодистрофия.

Недостаточность антидерматического витамина В₆

Основным звеном патогенеза недостаточности пиридоксина (витамин В₆) является блокировка преобразования аминокислот в процессе трансаминирования, декарбоксилирования и изомеризации, что нарушает синтез белков, гормонов щитовидной железы, биогенных аминов и витамина РР из триптофана, служит причиной развития гипераминоацидемии, аминоацидурии и отрицательного азотистого баланса. Кроме того, без витамина В₆ невозможна активность некоторых синтаз, что препятствует биосинтезу гема и сфинголипидов, нарушает преобразование гомоцистеина в цистеин.

Клиническая картина недостаточности пиридоксина часто наблюдается в детском возрасте при однообразном питании искусственными смесями и стерилизованным молоком, у беременных при токсикозе, а также у взрослых при лечении антимикобактериальными препаратами и некоторыми антибиотиками. Для гиповитаминоза В₆ характерна *гипохромная микроцитарная сидеробластная (сидероахрестическая или железорефрактерная) анемия*, возникающая вследствие нарушения синтеза гемоглобина в эритроцитах с одновременным повышением концентрации Fe²⁺ в сыворотке крови, макрофагах и тканях, что приводит к поражению сердца, печени, поджелудочной железы и других паренхимных органов (см. предыдущую главу). Кроме того, отмечается развитие сухого себорейного пеллагроподобного дерматита, стоматита и глоссита, что частично объясняется замедлением эндогенного синтеза витамина РР. Часто возникают судороги, обусловленные недостаточным образованием в ЦНС тормозящего медиатора ГАМК. Нарушение синтеза белков и сфинголипидов у детей приводит к задержке роста и развитию лейкопении.

Дефицит пиридоксала служит причиной *гипергомоцистеинемии*, которая в последнее время наравне с атерогенными липопротеидами рассматривается как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Гомоцистеин — сульфаминокислота с высокой прооксидантной активностью, которая обуславливает функциональные нарушения эндотелиальных клеток, пролиферацию неисчерпанных мышечных клеток артерий, усиление агрегации тромбоцитов. Гипергомоцистеинемия приводит к ускоренному развитию атеросклероза, значительно повышает риск цереброваскулярных заболеваний и инфаркта миокарда.

К врожденным нарушениям обмена пиридоксина относятся:

- *гомоцистинурия*, обусловленная недостаточностью цистатионинсинтазы — витамин-В₆-зависимого фермента, который катализирует конденсацию гомоцистеина и серина с образованием цистатионина и цистеина. В крови и тканях больных накапливается гомоцистеин, который экскретируется почками в виде окисленной формы — гомоцистина. Заболевание проявляется у детей и подростков симптомокомплексом, включающим: эктопию хрусталика; генерализованный остеопороз и деформацию скелета в виде “паучьих” конечностей (длинные и тонкие), искривления позвоночника, плоскостопия, неправильного прикуса; своеоб-

разную (негибкую) походку; задержку физического развития. Характерны голубой цвет глаз и светлые волосы в результате нарушения пигментации. Часто наблюдается задержка умственного развития. Все это, вероятно, является следствием недостатка цистеина. Основной причиной смерти больных служит тромбоз артерий или вен, вызванный гипергомоцистеинемией;

- *цистатионинурия*, обусловленная генной мутацией апофермента цистатионазы, что приводит к экскреции с мочой цистатионина. Болезнь характеризуется задержкой умственного развития;

- *наследственная ксантурурия (синдром Кнаппа)*, связанная с недостаточностью витамин-В₆-зависимого фермента — кинурениназы, что вызывает нарушение преобразования триптофана в витамин РР и накопление в крови и тканях ксантуреновой кислоты и кинуренина. Болезнь проявляется у 0,5—1 % детей такими симптомами, как истерия, немотивированные поступки, фобии, сомнамбулизм, судороги. Часто возникают аллергические состояния;

- *пиридоксинзависимый судорожный синдром*, развивающийся на фоне нормальной обеспеченности организма витамином В₆, что связано с уменьшением средства генетически дефектной глутаматдекарбоксилазы к глутамату.

Недостаточность фолиевой кислоты

Натуральная фолиевая кислота (витамин В₉) плохо всасывается и очень быстро разрушается при термической обработке, консервировании и длительном хранении продуктов питания. Способность к депонированию у взрослых ограничивается 5—20 мг, чего хватает на 1—3 мес. Организм плода способен активно извлекать фолатин из материнской крови, поэтому его концентрация в крови плода в 2—8 раз выше, чем у беременной. Тем не менее у недоношенных детей запасы фолиевой кислоты очень ограничены. В крови фолатин переносится специальным транспортером в виде N⁵-метилтетрагидрофолиевой кислоты (N⁵-метил-ТГФК); в клетках она деметилируется при участии витамина В₁₂ до коферментной формы фолиевой кислоты — тетрагидрофолата, который один способен депонироваться в цитоплазме. Без витамина В₁₂ фолиевая кислота теряется организмом.

В основе патогенеза недостаточности фолиевой кислоты лежит нарушение межмолекулярного переноса одноуглеродных фрагментов, которое приводит к блокаде реакции преобразования гомоцистеина в метионин с возникновением гипергомоцистеинемии, а также к снижению синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот, что обуславливает нарушение деления клеток.

К основным клиническим признакам недостаточности витамина В₉ относятся *гиперхромная мегалобластная макроцитарная анемия; лейко- и тромбоцитопения* с появлением в крови гиперсегментированных многоядерных лейкоцитов; *воспалительно-атрофические процессы* в слизистой оболочке пищеварительного канала (глоссит, стоматит, эзофагит, ахилический гастрит, энтерит). Наблюдаются общая слабость, диарея, стеатоз печени, раннее развитие атеросклероза, раздражительность, ухудшение памяти, враждебность.

К врожденным нарушениям обмена фолиевой кислоты относятся:

- *мегалобластная анемия вследствие врожденного нарушения всасывания фолатов* с задержкой психического развития;

- *мегалобластная анемия вследствие дефекта фолатредуктазы*, что нарушает преобразование фолиевой кислоты в N-формил-ТГФК. Заболевание прогрессирует медленно, без неврологической симптоматики;

- *мегалобластная анемия вследствие недостаточности формиминотрансферазы*, при которой нарушается образование из гистидина формимино-ТГФК. Заболевание проявляется в течение первого года жизни ребенка и характеризуется задержкой умственного и физического развития.

Недостаточность антианемического витамина В₁₂

Витамин В₁₂ (кобаламин) не образуется ни растениями, ни животными. Его синтезируют только микроорганизмы, в том числе и в толстой кишке человека. Тем не менее человек не может воспользоваться эндогенным витамином В₁₂, поскольку его всасывание возможно лишь в подвздошной кишке. Единственным источником этого витамина для человека являются ткани жвачных животных, животных-копрофагов и хищников. Печень человека также накапливает кобаламин в количестве, обеспечивающем организм на 3—4 года. Однако лица, придерживающиеся строгой вегетарианской диеты, непременно страдают гиповитаминозом В₁₂. Витамин устойчив к термообработке, но разлагается под действием света. Parietalные клетки желудочных желез вырабатывают гликомукопротеин (внутренний антианемический фактор Кастла), который связывает и сохраняет витамин от разрушения панкреатическими ферментами, а образованный комплекс абсорбируется через слизистую оболочку подвздошной кишки с помощью специального рецептора-переносчика. Нарушение выработки этого фактора, его структурный дефект, разрушение антителами или дефект кишечного рецептора-переносчика служат причиной развития эндогенной недостаточности кобаламина. Образование внутреннего фактора Кастла нарушается при аутоиммунном поражении париетальных клеток, атрофическом гастрите, в том числе при недостаточности фолиевой кислоты, при опухолях и вследствие резекций желудка. Возможны и другие причины возникновения эндогенной недостаточности кобаламина. Например, гельминты могут конкурентно потреблять витамин; при энтеритах нарушается его всасывание. Снижение интенсивности образования транскобаламина II нарушает транспорт витамина, а угнетение синтеза транскобаламина I препятствует его хранению и депонированию. При заболеваниях печени и почек нарушается как депонирование витамина, так и преобразование его в коферментные формы. Беременность и лактация значительно повышают потребность в кобаламине.

В основе патогенеза кобаламиновой недостаточности лежит нарушение двух реакций. В первой реакции **метилкобаламин** необходим для метилирования гомоцистеина в метионин. При этом донатором метильной группы является N⁵-метил-ТГФК. Вследствие реакции уменьшается содержание токсического гомоцистеина и увеличивается количество тетрагидрофолата, необходимого для синтеза нуклеиновых кислот. Таким образом, недостаточность витамина В₁₂, как и витаминов В₆ и В₉, обуславливает *гипергомоцистеинемию*, что приводит к поражению сердечно-сосудистой системы. Дефицит метилкобаламина, как и недостаток фолиевой кислоты, угнетает деление клеток, вследствие чего нарушаются структура и функция митотических тканей с развитием *мегалобластной анемии, лейкопении,*

тромбоцитопении, атрофии эпителия пищеварительного канала. Если недостаточность кобаламина вызвана нарушением образования или структуры внутреннего антианемического фактора Кастла, то в этом случае анемия носит название *пернициозной* (злокачественная, болезнь Аддисона—Бирмера).

Во второй реакции дезоксиаденозилкобаламин принимает участие в образовании сукцинил-КоА из метилмалонил-КоА, который продуцируется при карбоксилировании пропионил-КоА. Блокировка этой реакции при дефиците витамина В₁₂ обуславливает накопление метилмалоновой и пропионовой кислот, что вызывает образование жирных кислот с непарным числом углеводных атомов. Включение таких жирных кислот в липиды нейронов и шванновских клеток служит причиной жировой дистрофии нервных клеток и демиелинизации нервных волокон. Поражение нервной системы с развитием *фуникулярного миелоза* (дегенерация и склероз задних и боковых столбов спинного мозга) и повреждением черепных и периферических нервов проявляется полиневритом, парестезиями, а затем и параличами с нарушением функций органов малого таза. Такая неврологическая симптоматика не наблюдается при недостаточности фолиевой кислоты, что позволяет поставить правильный диагноз.

К врожденным нарушениям обмена кобаламина относятся:

- *мегалобластные анемии при наследственных дефектах образования или структуры внутреннего антианемического фактора Кастла;*
- *мегалобластная анемия вследствие нарушения всасывания витамина В₁₂, вызванная врожденным дефектом механизма высвобождения витамина в кровь;*
- *болезнь Имерслунда—Гресбека, которая изредка наблюдается в странах Скандинавского полуострова, что связано с наследственным аутосомно-рецессивным дефектом кишечного рецептора к комплексу витамин—фактор Кастла, и проявляется мегалобластной анемией и протеинурией;*
- *мегалобластные анемии, обусловленные врожденным дефектом образования транскобаламинов.* При отсутствии в крови транскобаламина II с первых недель жизни у ребенка развивается тяжелая анемия;
- *врожденная метилмалонатацидемия, которая может быть результатом наследственного дефекта образования как дезоксиаденозилкобаламина, так и апофермента.* Болезнь проявляется в первый год жизни ребенка неукротимой рвотой, кетоацидозом, нейтропенией, тромбоцитопенией и задержкой психомоторного развития. Мегалобласты в крови не определяются.

Недостаточность антицинготного витамина С

Витамин С синтезируется из глюкозы всеми растениями и подавляющим большинством животных. Тем не менее в организме человека он не образуется, а его избыток полностью выводится из организма за 4 ч. Поэтому человек должен постоянно употреблять аскорбиновую кислоту, которая содержится лишь в свежих или подкисленных продуктах.

В основе патогенеза недостаточности витамина С лежит прежде всего угнетение реакций гидроксилирования, что вызывает нарушение синтеза коллагена, серотонина, катехоламинов, стероидов, карнитина. Даже незначительный дефицит аскорбиновой кислоты обуславливает чувство усталости, снижение аппетита, ослабление иммунитета к простудным заболеваниям, уменьшение устойчивости к

стрессу. Отсутствие нормального гидроксилирования проколлагена препятствует стабилизации спиралевидной конфигурации коллагеновых молекул. Такой неполноценный коллаген плохо секретруется фибробластами, быстро растворяется и не имеет достаточной механической прочности. В первую очередь поражается наиболее насыщенный гидроксипролиновыми остатками коллаген кровеносных сосудов. Именно поэтому *цинга* (*скорбут*), развивающаяся при недостатке витамина С, характеризуется вазопатиями, которые проявляются петехиями, экхимозами, синяками, кровоточивостью десен. Внутрочерепное и внутривисцеральное кровоизлияния в случае тяжелого течения цинги могут вызвать смерть. Ослабление прикрепления надкостницы к костям и фиксации зубов в альвеолах приводит к поднадкостничным кровоизлияниям, субпериостальным переломам по типу “зеленой ветки”, отекам и боли в суставах, расшатыванию и выпадению зубов. Цинга в детском организме задерживает образование кости на месте хряща, который при этом разрастается и минерализуется. Возникает деформация грудной клетки с четкообразными болезненными концами ребер и корытообразным впадением грудины, а также варусное искривление трубчатых костей нижних конечностей. Недостаточность карнитина служит причиной мышечной слабости у больных цингой.

Недостаток аскорбиновой кислоты обуславливает развитие железодефицитной анемии вследствие ослабления всасывания негеминового железа и снижения потребления его клетками костного мозга при синтезе гемоглобина.

Аскорбиновая кислота является важным компонентом в системе антиоксидантной защиты организма, тем не менее в условиях избытка свободных Fe^{2+} или Cu^{2+} , недостатка витамина Е и, особенно, при наличии микросомального цитохрома P_{450} витамин С играет роль прооксиданта, способствуя образованию активных кислородных радикалов. Это, с одной стороны, обеспечивает участие аскорбиновой кислоты в обезвреживании токсинов, антибиотиков и других ксенобиотиков, а с другой — активизирует реакции ПОЛ.

Недостаточность биотина

Недостаточность биотина (витамин Н), равно как и дефицит пантотеновой кислоты, у людей наблюдается очень редко, но может возникать при парентеральном питании, мальабсорбции или при чрезмерном употреблении сырых куриных яиц.

В основе патогенеза гиповитаминоза Н лежит угнетение активности трех ферментов, для которых карбоксибиотин является коферментом. Снижение активности **пируваткарбоксилазы** вызывает блокировку цикла Кребса и глюконеогенеза, а угнетение **ацетил-КоА-карбоксилазы** и **пропионил-КоА-карбоксилазы** — нарушение биосинтеза нормальных жирных кислот и ослабление разрушения нефизиологических жирных кислот с непарным числом атомов углерода.

Недостаточность витамина Н проявляется чешуйчатым себорейным дерматитом носогубного треугольника и волосистой части головы (отсюда название витамина: от нем. *haut* — кожа), алопецией, гиперестезией, конъюнктивитом, миалгией, атаксией. У детей наблюдается задержка роста.

К врожденным нарушениям обмена биотина относятся:

- *десквамативная эритродермия Лейнера*, связанная с недостаточностью панкреатической биотининазы, которая освобождает витамин от белка перед всасы-

ванием в тощей кишке. У новорожденных болезнь проявляется поносом и характерной себореей;

- *врожденный дефект пропионил-КоА-карбоксилазы*, который приводит к повышению в тканях и крови концентрации пропионовой кислоты, что в первые недели жизни ребенка вызывает кетоацидоз, сопровождающийся рвотой, обезвоживанием организма, артериальной гипотензией, мышечной слабостью. Происходит образование аномальных жирных кислот с непарным числом углеродных атомов; накапливаясь в фосфолипидах головного мозга, они обуславливают тяжелые неврологические нарушения. В большинстве случаев болезнь заканчивается летально;

- *врожденный дефект активности β-метилкротоноил-КоА-карбоксилазы* вызывает нарушение распада лейцина в стадии карбоксилирования β-метилкротоноил-КоА, что служит причиной развития метаболического ацидоза, сопровождающегося неукротимой рвотой. В результате экскреции аномальных продуктов преобразования β-метилкротоноил-КоА моча приобретает своеобразный запах кошачьей мочи. Болезнь, вероятно, связана с уменьшением сродства апофермента к карбоксибиотину, поскольку высокие дозы биотина улучшают состояние больного.

Недостаточность рутина

Патогенез недостаточности витамина Р (рутин), который представляет собой растительные биофлавоноиды и полифенолы, в значительной мере обусловлен снижением реактивации аскорбиновой кислоты, что проявляется повышением проницаемости и ломкости капилляров.

Недостаточность антиксерофтальмического витамина А

Ретинол (витамин А) поступает в организм с продуктами животного происхождения, а каротины — растительного. Причем в норме усваивается не более 1/6 провитамина. Витамин А всасывается значительно лучше, но при стеаторее нарушается усвоение и ретинола, и каротинов. Купферовские клетки печени взрослых депонируют значительное количество эфиров ретинола, которых хватает на 2—3 года. Новорожденные не имеют такого запаса витамина, что обуславливает быстрое развитие авитаминоза в случае недостаточного его поступления. Дефицит цинка нарушает высвобождение ретинола из печени.

Поскольку альдегидная форма ретинола — 11-цис-ретиналь — принимает участие в образовании фоточувствительного зрительного пигмента палочек сетчатки глаза *родопсина*, при гиповитаминозе А наблюдается дегенерация наружных сегментов палочек с нарушением сумеречного (*гемералопия*, “*куриная слепота*”) и ночного (*никталопия*) зрения. В случае более выраженной недостаточности ретинола нарушается и функция колбочек.

Действуя как стероидный гормон, ретиноевая кислота способствует росту и дифференцировке эпителиальных клеток, предотвращает метаплазию железистого эпителия в ороговевший, стимулирует синтез гликопротеинов, являющихся основой муцинов, которые защищают слизистые оболочки. Поэтому недостаток витамина А вызывает кератинизацию эпителия слизистых оболочек и желез. Ороговение эпителия протоков слезных желез обуславливает сухость глазного яблока

(*ксерофтальмия*), приводя к воспалению и размягчению роговицы (*кератомалация*) с дальнейшим образованием “бельма”. Метаплазия эпителия различных слизистых оболочек и желез ухудшает их барьерную функцию, что одновременно со снижением иммунитета служит причиной развития ларингита, трахеита, бронхита, пневмонии, гастрита, энтерита, пиелита, цистита, кист различных желез. Уменьшение антиоксидантных возможностей организма при недостатке каротиноидов обуславливает возникновение катаракты.

У детей недостаточность витамина А проявляется задержкой роста (отсюда название — “витамин роста”), что в частности объясняется нарушением синтеза хондроитинсульфатов.

К врожденным нарушениям обмена витамина А относятся:

- *гиперкаротинемия*, возникающая при отсутствии кишечного фермента β-каротин-15-15'-диоксигеназы, который катализирует преобразование каротинов в ретинол. Болезнь проявляется гемералопией и помутнением роговицы;
- *наследственный фолликулярный кератоз Дарье*, характеризующийся задержкой умственного развития и психозами на фоне поражения кожи и слизистых оболочек. Типичны продольная исчерченность и зазубренность ногтей. Длительное употребление витамина А в высоких дозах дает положительный эффект.

Недостаточность антирахитического витамина D

Гидроксированные формы витамина D — это стероидные гормоны, рецепторы к которым есть в клетках многих органов и тканей. Основными мишенями для этих гормоновитаминных являются пищеварительный канал, почки и кости, а основной функцией — поддержание вместе с паратгормоном и кальцитонином кальций-фосфорного гомеостаза.

Экзогенная недостаточность витамина D возникает при отсутствии влияния на кожу ультрафиолетового излучения и в случае уменьшения в рационе количества кальциферолов. Эндогенная недостаточность витамина может быть вызвана нарушением переваривания и всасывания липидов, синтеза холестерина в печени, угнетением гидроксилирования витамина D при печеночной и/или почечной недостаточности, замедлением синтеза или потерей с мочой витамин-D-связывающего α₁-глобулина, угнетением реабсорбции в почечных канальцах и/или всасывания в кишечнике фосфатов, наследственным дефектом клеточных рецепторов к кальцитриолу.

Дефицит витамина D проявляется значительной гипофосфатемией и умеренной гипокальциемией вследствие недостаточности кальцитриола, который стимулирует всасывание Ca²⁺ и фосфата в кишечнике, и их реабсорбцию в почечных канальцах. Гипокальциемия повышает секрецию паратгормона. Вторичный гиперпаратиреоз усиливается тем, что в норме кальцитриол угнетает продукцию паратирина. Высокие концентрации гормона паращитовидных желез активируют остеокласты, что приводит к остеолизу, растворению гидроксиапатита и высвобождению кальция из костей. Кроме того, паратгормон стимулирует абсорбцию кальция в кишечнике, повышает его реабсорбцию в почках, но усиливает экскрецию фосфата с мочой. Несоответствие достаточно высокой концентрации кальция и гипофосфатемии при дефиците витамина D и вторичном гиперпаратиреозе нарушает образование фосфатов кальция. Минерализация костей нарушается еще

и потому, что в норме витамин D способствует окислению пирувата в цитрат, который необходим для образования нерастворимых солей кальция. Кроме того, снижение продукции моногидроксилированной формы витамина D — кальцифедиола — угнетает биосинтез остеобластами минорных белков костного матрикса (остеокальцина, остеонектина, остеопонтина, тромбоспондина и др.), необходимых для фиксации кальция на коллагеновых белках костей. Таким образом, недостаточность гидроксилированных форм витамина D на фоне вторичного гиперпаратиреоза обуславливает преобладание остеолита и деминерализации над остеогенезом и минерализацией костей, что представляет собой патогенетическую основу *остеомалации* (демминерализация костей без их структурной перестройки) и *остеопороза* (демминерализация костей с перестройкой их структуры). Гиповитаминоз D проявляется остеомалацией у детей старшего школьного возраста и у взрослых.

При недостатке витамина D в период интенсивного роста организма до завершения энхондрального окостенения метаэпифизарных хрящей возникает *рахит*. Клинические признаки заболевания наиболее выражены у детей грудного и раннего возраста. Первые признаки экзогенной недостаточности витамина проявляются на 3-м месяце жизни ребенка. Сначала возникают неспецифические симптомы: нарушение сна, плаксивость, повышенная потливость, снижение аппетита и т. п. В крови повышается уровень щелочной фосфатазы.

Поскольку кальцитриол способствует дифференцировке моноцитов и макрофагов в остеокласты, необходимые для резорбции хряща и избыточного остеоида (остеоидной ткани), при дефиците витамина D образование костей на месте хряща происходит без адекватной резорбции хряща и остеоида и без достаточного их обызвествления. В случае избыточной гиперплазии хряща и остеоидной ткани образуются безболезненные утолщения на костях (“браслеты” в области эпифизов трубчатых костей, “четки” на ребрах). Слои остеоидной ткани наслаиваются периостально, образуя утолщения в участках точек окостенения лобных и теменных костей (“лоб Сократа”, “квадратная голова”). Недостаточная минерализация и ускоренная декальцификация вызывают размягчение и механическую деформацию костей (краниотабес, “грудь сапожника”, “куриная грудь”, западение переносицы, недоразвитие нижней челюсти, высокое нёбо, кифоз или сколиоз позвоночника, искривление нижних конечностей, плоский рахитический таз). Задерживаются закрытие родничка и прорезывание зубов, наблюдается склонность к развитию кариеса. Гипотония мышц передней брюшной стенки возникает на фоне гипотонии кишечника, что обуславливает значительное увеличение живота. Деформация грудной клетки и гипотония мышц нарушают легочную вентиляцию, приводя к ухудшению функции сердца.

Тяжелый рахит может сопровождаться *спазмофилией* (детской тетанией), в основе патогенеза которой лежит системная гипокальциемия, повышающая нервно-мышечную возбудимость. Болезнь проявляется у детей в возрасте от 2 мес. до 2 лет приступами тонических и клонических судорог, которые могут сопровождаться ларингоспазмом.

К врожденным нарушениям обмена витамина D относятся:

- *семейный гипофосфатемический витамин-D-резистентный рахит*. Заболевание наследуется доминантно, сцеплено с X-хромосомой. В основе патогенеза лежит нарушение структуры белков — переносчиков фосфата в почечных каналь-

цах, у некоторых больных — в тонкой кишке. При нормальном уровне кальцитриола и кальция в крови фосфор теряется с мочой и, возможно, с калом. Возникает гипофосфатемия, что обуславливает появление симптомов рахита без мышечной гипотонии уже на втором году жизни. Задержка роста и утолщение костей служат причиной развития псевдоатлетического строения тела;

- *наследственный псевдодефицитный витамин-D-зависимый рахит I типа.* В основе заболевания — аутосомно-рецессивный дефект почечной α 1-гидроксилазы, необходимой для гидроксилирования кальцифедиола в кальцитриол, происходящего в нефроцитах. На первом году жизни появляются симптомы “классического” рахита на фоне гипокальциемии, незначительно сниженного или нормального уровня фосфата, высокой активности щелочной фосфатазы, генерализованной гипераминоацидурии и вторичного гиперпаратиреоидизма. Для лечения применяют кальцитриол;

- *наследственный псевдодефицитный витамин-D-зависимый рахит II типа,* связанный с дефектом клеточных рецепторов кальцитриола. Клиническая картина рахита при этом заболевании сочетается с алопецией (очаговое облысение) и мышечной слабостью. Положительный эффект дает назначение витамина D в высоких дозах;

- *наследственный аутосомно-рецессивный синдром Де Тони—Дебре—Фанкони,* основой которого являются нарушения канальцевой реабсорбции фосфата, гидрокарбоната, аминокислот и глюкозы. Гипофосфатемия при нормокальциемии служит причиной развития рахита на фоне полиурии, гипотонии и полидипсии;

- *наследственная аутосомно-рецессивная гипофосфатазия,* обусловленная резким снижением активности щелочной фосфатазы, необходимой для образования фосфата кальция, построения и минерализации костей. Для этого заболевания уже на первом году жизни характерны выраженные рахитические костные деформации, остеопороз, “шаровидная” форма черепа, отставание в росте, гипотония мышц на фоне гиперкальциемии, нормо- или гиперфосфатемии.

Недостаточность витамина E

Гиповитаминоз E чаще всего возникает у недоношенных и детей с гипотрофией, у которых наблюдаются недостаточное депонирование токоферолов и плохое их всасывание. Экзогенная недостаточность витамина E развивается у малышей при искусственном вскармливании, особенно в случае избытка полиненасыщенных жирных кислот и дефицита белка в рационе. Эндогенную недостаточность токоферолов обуславливают все заболевания печени, поджелудочной железы и тонкой кишки, которые ухудшают переваривание и всасывание липидов. Развитие гиповитаминоза возможно и при нарушении его транспорта.

В основе патогенеза гиповитаминоза E лежат снижение антиоксидантной защиты клеточных мембран, активация ПОЛ, замедление восстановления витамина A и убихинона, что вызывает повреждение клеток с высокой активностью окислительных процессов, которые образуют большое количество активных кислородных радикалов. Прежде всего к таким клеткам относятся эритроциты, нейроны и миоциты, а также сперматогенный эпителий, клетки эмбриона, гепатоциты и нефроциты.

Клинически гиповитаминоз Е у новорожденных проявляется гемолитической анемией, а у детей старше 1 года — миодистрофией с креатинурией и отложением сфинголипидов в мышцах, демиелинизацией аксонов ЦНС, что сопровождается атаксией, нарушением проприоцептивной чувствительности, гипосезией, дизартрией, гипорефлексией. При выраженном дефиците витамина возможны некроз печени и размягчение участков головного мозга. У экспериментальных животных возникает бесплодие, которое лечится с помощью токоферола (от греч. *τόκος* — роды, рождение; *φέρω* — несу).

К врожденным нарушениям обмена витамина Е относятся:

- *акантоцитоз* (эритроцит имеет форму листа аканта; шпоровидная клетка) — наследственная гемолитическая анемия, сопровождающаяся мышечной слабостью, атаксией и пигментной ретинопатией. В основе патогенеза лежит наследственное нарушение синтеза одного из структурных белков хиломикронов и липопропротеидов, которые транспортируют витамин Е. Отсутствие хиломикронов нарушает всасывание витамина, а недостаток ЛПОНП — транспорт токоферолов к тканям;

- *наследственный дефект токоферолсвязывающего белка*, который связывает витамин Е в печени и включает его в состав липопропротеидов. Болезнь проявляется атаксией и мышечной дистрофией.

Недостаточность витамина F

Основой этиологии и патогенеза недостаточности витамина F является ограничение поступления и нарушение соотношения в организме, с одной стороны, преимущественно провоспалительных, проагрегантных, бронхо- и вазоконстрикторных производных ω -6-ПНЖК, с другой — преимущественно противовоспалительных, антиагрегантных, вазодилатационных, гиполипидемических производных ω -3-ПНЖК.

При тотальной недостаточности незаменимых полиненасыщенных жирных кислот, которая может быть результатом недоношенности, голодания или нарушения всасывания жиров, наблюдаются задержка роста, алопеция, дерматит с развитием *фолликулярного гиперкератоза* (избыточное ороговение эпидермиса вокруг волосяных фолликулов), гиперхолестеринемия и стеатоз печени.

Чаще возникает недостаточность ω -3-ПНЖК, поскольку их природными источниками являются жир глубоководных морских рыб и льняное масло (в других растительных маслах преобладают ω -6-ПНЖК). При этом снижение продукции гипокоагулянтных, гиполипидемических и антиишемических эйкозаноидов обуславливает преждевременное развитие атеросклероза и повышает риск возникновения тромбозов, тромбоэмболий, инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Установлена обратная зависимость между смертностью вследствие осложнений ишемической болезни сердца и употреблением ω -3-ПНЖК.

Тем не менее при относительной недостаточности в рационе ω -6-ПНЖК, что наблюдается в случае преобладания в продуктах ω -3-ПНЖК (нормальное соотношение ω -6-ПНЖК и ω -3-ПНЖК — 4 : 1), могут возникать кровотечения и кровоизлияния. В частности это наблюдается у аборигенов Крайнего Севера и японцев, которые питаются преимущественно морепродуктами. Интересным и красно-

речивым является тот факт, что в Японии геморрагический инсульт регистрируется в 4—5 раз чаще, чем в США и Финляндии, хотя ишемическая болезнь сердца менее распространена.

Все это еще раз убедительно доказывает, что рацион человека должен быть разнообразным и сбалансированным.

Недостаточность антигеморрагического витамина К

Витамин К₂, синтезируемый микрофлорой кишечника и содержащийся в продуктах животного происхождения, в отличие от витамина К₁, который образуется в растениях, для всасывания в кишечнике не нуждается в специальном переносчике и может абсорбироваться не только в тощей, но и в подвздошной кишке и проксимальной части толстой кишки. Этот факт, а также наличие витамина К во многих продуктах способствует низкой распространенности гиповитаминоза К у взрослых. Дефицит витамина в этом возрасте может возникать лишь при употреблении антивитаминов, которыми являются антикоагулянты, длительном лечении антибиотиками и сульфаниламидными препаратами и при стеаторее. Тем не менее у новорожденных недостаточность витамина К наблюдается часто, что обусловлено его незначительным запасом в печени, особенно у недоношенных детей. Последнее сопровождается низким уровнем витамин-К-зависимых факторов коагуляции в крови и определяется очень низкой концентрацией витамина в грудном и коровьем молоке, несформированностью микрофлоры кишечника и частыми нарушениями функции пищеварительного канала у таких детей.

В основе патогенеза гиповитаминоза К, характеризующегося повышенной кровоточивостью и нарушением остеосинтеза, лежит угнетение активности фермента γ -карбоксиглутаматкарбоксилазы, коферментом которого является витамин К. Вследствие этого блокируется образование γ -карбоксиглутаминовой кислоты, необходимой для фиксации Ca²⁺ кальцийсвязывающими белками крови (II, VII, IX, X факторы свертывания крови, антикоагулянтные протеины С и S), и костей (γ -карбоксиглутаминовый протеин, остеокальцин, остонектин и др.). Кроме того, витамин К активизирует рост неисчерченных мышечных клеток и витамин-К-зависимый сократительный белок хвоста сперматозоидов.

ГИПЕРВИТАМИНОЗЫ

В настоящее время в экономически развитых странах гиповитаминозы наблюдаются лишь среди малообеспеченных слоев населения и у больных мальабсорбцией и алкоголизмом. Тем не менее актуальной остается постоянная проблема передозировки некоторых витаминов.

Мегадозы водорастворимых витаминов никогда не вызывают развитие заболеваний и заметных неспецифических побочных проявлений. Исключение составляют лишь витамины РР, В₆ и С. Так, при введении свыше 50 мг никотиновой кислоты происходит неспецифическая дегрануляция лаброцитов, что сопровождается зудом, крапивницей, гиперемией кожи, жаром и артериальной гипотензией. После приема свыше 2000 мг пиридоксина возникают онемение кожи, особенно вокруг рта, чувство покалывания, кратковременная потеря вибрацион-

ной чувствительности. При гемолитических анемиях и гемохроматозе, сопровождающихся избытком свободного железа в организме, высокие дозы витамина С усиливают ПОЛ. У больных с наследственным дефицитом Г-6-ФДГ мегадозы аскорбиновой кислоты служат причиной развития кризисного гемолиза эритроцитов.

Способность жирорастворимых витаминов накапливаться в тканях организма обуславливает риск развития гипервитаминозов. Эти заболевания, вызванные длительной передозировкой, наиболее характерны для витаминов А и D.

Хроническая интоксикация (отравление) витамином А наблюдается при регулярном приеме ретинола в высоких дозах. Острые отравления со смертельным исходом возникали при употреблении печени акулы, белого медведя и других морских животных. **Острый гипервитаминоз А** у детей грудного возраста проявляется гидроцефалией с выбуханием родничка, лихорадкой, потерей аппетита, рвотой. **Хронический гипервитаминоз А** у детей и взрослых сопровождается головной болью, тошнотой, потерей аппетита, снижением массы тела, бессонницей, раздражительностью, гепатомегалией, гиперкератозом, воспалением роговицы, сухостью и ломкостью ногтей и волос, периостальным гиперостозом, деструкцией хрящевой и костной ткани, которая служит причиной боли в костях и суставах. Вместе с тем избыточное употребление каротинов характеризуется лишь пожелтением ладоней, подошв и слизистых оболочек без признаков интоксикации.

Гипервитаминоз D возникает у детей при "интенсивном" лечении или чрезмерной профилактике рахита и может проявляться уже на 4-м месяце жизни. Патогенез этого заболевания обусловлен усилением всасывания кальция и фосфатов в кишечнике и увеличением их реабсорбции в почках, что приводит к гиперкальциемии, гиперфосфатемии, вторичному гипопаратиреозу и снижению активности щелочной фосфатазы. К ранним признакам гипервитаминоза D относятся вялость, сонливость с периодами возбуждения и раздражительности, головная боль, тошнота, потеря аппетита, снижение массы тела. Излишки кальция и фосфатов образуют в тканях нерастворимые соли, что обуславливает очаговую кальцификацию почек, сосудов, печени, легких и сердца с нарушением их структуры и функций. Возникают полиурия, жажда и полидипсия, повышается артериальное давление, развиваются аритмии, почечная и сердечная недостаточность. У детей прекращается рост скелета в длину, утолщаются эпифизы и диафизы костей. В результате преждевременного зарастания родничка развивается микроцефалия с повышением внутричерепного давления.

Часть третья

ТИПИЧЕСКИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Глава XIV

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Перед тем как обсуждать основные механизмы нарушений периферического кровообращения, следует напомнить, как функционирует система кровообращения в целом и какое место в ней занимает периферическое кровообращение. Гемодинамика, или движение крови по сосудам, возникает вследствие разницы гидростатического давления в различных отделах сосудистой системы (кровь движется из области высокого давления в область низкого). Уровень давления в различных отделах сосудистого русла зависит от трех основных механизмов: нагнетательной функции сердца, ОЦК и периферического сопротивления.

Нагнетательная функция сердца обеспечивается выбросом в сосудистую систему 60—70 мл крови при каждом сокращении. Основным гемодинамическим показателем является объемная скорость кровотока (Q), или МОС, — количество крови, выбрасываемое сердцем в аорту в 1 мин. МОС равен произведению объема крови, выбрасываемой при каждом сокращении (ударный объем), на частоту сокращений сердца и у взрослого человека составляет 4—6 л/мин.

ОЦК — это суммарный объем крови в функционирующих кровеносных сосудах. У взрослого человека он составляет приблизительно 6—8 % массы тела, или 4,5—5,5 л. Около 20 % ОЦК содержится в артериях, представляющих собой систему сосудов высокого давления, а 80 % — в венах большого круга кровообращения и в малом круге кровообращения, которые являются системой сосудов низкого давления.

Периферическое сопротивление (ПС) возникает вследствие трения крови о сосудистую стенку и вязкости самой крови. Его величина в основном определяется тонусом артериол, который зависит от постоянного сокращения неисчерченных мышц сосудистой стенки, что создает препятствие для оттока крови из артериальной системы и обеспечивает поддержку определенного уровня артериального давления. Кроме того, изменение просвета артериол и сопротивления сосудов регулирует величину кровотока через отдельные сосудистые участки, приводя его в соответствие с интенсивностью жизнедеятельности ткани и ее потребности в кислороде и питательных веществах. В интенсивно работающих тканях, например в сокращающейся мышце, кровоток может увеличиваться в 100 раз

и более, причем показатели системного артериального давления и МОС могут существенно не изменяться.

Благодаря общей работе указанных трех механизмов в аорте и артериях кровь находится под высоким давлением (для человека в норме — приблизительно 120/70 мм рт. ст.). Уровень его определяется соотношением МОС и сопротивления периферических сосудов (в первую очередь артериол). Линейная скорость движения крови при постоянном МОС зависит от суммарной площади сечения сосудов. При разветвлении артерий наблюдается расширение суммарного сосудистого русла, которое достигает максимальных значений в капиллярной сети (суммарный просвет капилляров на 2—3 порядка превышает просвет аорты). Поэтому скорость кровотока является высокой в артериях (у человека около 50 см/с) и артериолах и низкой — в капиллярах (около 0,5 мм/с). На посткапиллярных участках давление крови продолжает снижаться, достигая в правом предсердии нулевых и даже отрицательных значений, а скорость кровотока повышается из-за сужения кровяного русла. Движение крови по венам осуществляется главным образом за счет энергии, обеспечиваемой работой сердца и скелетной мускулатуры; их сопротивление незначительно, вследствие чего возврат крови к сердцу происходит при небольшом градиенте давления в венозной системе.

Кровообращение на участке периферического сосудистого русла включает следующие структурные элементы: мелкие артерии, артериолы, метартериолы, прекапиллярные сфинктеры, капилляры, посткапиллярные сфинктеры, артериоловеноулярные анастомозы, венулы и мелкие вены. В системе периферического кровообращения условно выделяют *микроциркуляторное русло*, в состав которого входят терминальные сосуды (их диаметр не превышает 100 мкм), т. е. артериолы, метартериолы, капилляры, венулы, артериоловеноулярные анастомозы.

Отдельную группу представляют сосуды лимфатической системы. Однако в физиологии и патофизиологии чаще используют функциональную классификацию сосудов микроциркуляторного русла, включающую основные три группы сосудов: резистивные, обменные и емкостные. Соответствие анатомической и функциональной классификации приведено в табл. 8.

Таблица 8. Анатомическая и функциональная классификация периферического сосудистого русла

Анатомическая классификация	Функциональная классификация
Артериолы Прекапилляры Метартериолы Прекапиллярные сфинктеры	Резистивные сосуды
Капилляры	Обменные сосуды
Посткапилляры Посткапиллярные сфинктеры Венулы Мелкие вены	Емкостные сосуды
Артериоловеноулярные анастомозы	Резервные сосуды
Лимфатическая сосудистая система	Резорбтивные сосуды

Согласно функциональной классификации, первая группа сосудов прежде всего обеспечивает функцию периферического сопротивления, капиллярам присуща функция обмена, а от третьей группы сосудов зависят эффект депонирования крови и регуляция венозного возврата. Сосуды лимфатической системы обеспечивают функцию резорбции — сбор тканевой жидкости и ее возврат в сосудистое русло.

Остановимся на двух первых функциях подробнее. Как уже отмечалось, периферическое сопротивление, зависящее от состояния резистивных сосудов, играет ключевую роль в регуляции как системного артериального давления, так и кровотока в микроциркуляторном русле. Причем системное изменение тонуса периферических сосудов чаще всего служит причиной изменений уровня системного артериального давления (спазм обеспечивает повышение давления, дилатация — его снижение), а локальное изменение тонуса (в отдельном органе или участке ткани) обуславливает нарушение кровотока на уровне микроциркуляции (табл. 9).

Таблица 9. Развитие патологических состояний, связанных с изменением тонуса резистивных сосудов

Состояние резистивных сосудов	Системная реакция	Локальная реакция
Вазоконстрикция	Гипертензия	Ишемия
Вазодилатация	Гипотензия	Артериальная гиперемия

Механизмы регуляции регионарного кровообращения включают, с одной стороны, влияние сосудосуживающей и сосудорасширяющей иннервации, с другой — действие на сосудистую стенку неспецифических метаболитов, неорганических ионов, местных БАВ и гормонов, поступающих с кровью. Считается, что с уменьшением диаметра сосудов значение нервной регуляции уменьшается, а метаболической, наоборот, увеличивается. Разнообразные регуляторные факторы обеспечивают состояние тонуса резистивных сосудов (табл. 10).

Таблица 10. Механизмы регуляции тонуса резистивных сосудов

Уровень регуляции	Вазоконстрикторы	Вазодилататоры
Компоненты сосудистой стенки	Сократительный автоматизм гладкомышечных клеток сосудов	
Нейрогенная регуляция	Симпатические вазоконстрикторы (медиаторы — адреналин, нор-адреналин — действие на α -адренорецепторы)	Симпатические вазодилататоры (медиатор — адреналин — действие на β -адренорецепторы); парасимпатические вазодилататоры (медиатор — ацетилхолин)
Гуморальная регуляция посредством биологически активных веществ и гормонов	Катехоламины; ангиотензин II; вазопрессин; эндотелины; некоторые лейкотриены	Кинины; гистамин; простагландины; лейкотриены

Уровень регуляции	Вазоконстрикторы	Вазодилататоры
Гуморальная регуляция с помощью вазоактивных продуктов тканевого метаболизма		Углекислый газ; местная гипоксия; молочная кислота; ионы калия и водорода; продукты гидролиза АТФ, в первую очередь аденозин; NO (азота оксид)

Обменные сосуды (капилляры) кроме движения крови обеспечивают обмен воды, электролитов, газов, необходимых питательных веществ и метаболитов по системе кровь—ткань—кровь.

Морфологическими основами проницаемости капиллярных сосудов и венул являются эндотелий и базальная мембрана. Разные интенсивность и избирательность проницаемости капилляров и венул различных сосудистых участков объясняются особенностями их строения (толщиной эндотелиоцитов, базальной мембраны, наличием или отсутствием в мембране эндотелия ионных и водных каналов, глюкозных и других транспортеров, пиноцитозных путей, пор и межэндотелиальных щелей) и функционального состояния указанных структур.

Механизм транспорта веществ через сосудистую стенку может быть активным и пассивным. *Активным* он является в том случае, если осуществляется через плазматическую мембрану эндотелиоцитов против концентрационного или электрохимического градиента (транспорт “вверх”), для чего необходимо наличие специальных переносчиков, или микровезикул, на работу которых нужно затрачивать определенное количество энергии.

Пассивным называется транспорт, осуществляемый согласно осмотическому, концентрационному или электрохимическому градиенту без затрат энергии. Существует он главным образом для переноса воды, растворенных газов и низкомолекулярных веществ, т. е. таких веществ, которые могут проникать через стенку обменных сосудов непосредственно или при наличии специальных белковых каналов.

Пассивный механизм транспорта веществ через стенку микрососудов можно разделить на два вида: ультрафильтрацию и диффузию. Для обозначения процессов перехода жидкости через капиллярную мембрану используют термин “*фильтрация*”, процессов обмена растворенных в воде веществ и газов — термин “*диффузия*”.

Для характеристики транспорта жирорастворимых веществ (кислород, углекислый газ, алкоголь) через липидный слой клеточных мембран пользуются термином “*простая диффузия*”. Проникновение воды и водорастворимых веществ возможно или через межклеточные промежутки между эндотелиоцитами, которые составляют 1/1000 общей площади поверхности капилляров, или через специальные белковые каналы, встроенные в липидный слой клеточных мембран (при отсутствии этих каналов мембраны непроницаемы для воды). Последний вид транспорта называется “*облегченная диффузия*”, или “*облегченная фильтрация*” (см. главу XXX “Патологическая физиология почек”).

Таким образом, обменная функция в капиллярах обеспечивается сочетанием трех процессов: двух пассивных — фильтрация и диффузия и одного активного — транспорт веществ через специальные транспортеры или микровезикулы.

При развитии функциональных, структурных или патологических изменений в органах или тканях могут возникать местные нарушения кровообращения, к наиболее распространенным формам которых относятся гиперемия — увеличение кровенаполнения органов и тканей (подразделяется на артериальную и венозную), а также ишемия, стаз, тромбоз и эмболия.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРЕМИЯ

Артериальная гиперемия (активная гиперемия) (от греч. *υπερ* — больше, *αιμα* — кровь) — это увеличение кровенаполнения органов в результате избыточного поступления крови по артериальным сосудам.

Увеличение притока крови в микроциркуляторное русло обусловлено локальным расширением резистивных сосудов, в связи с чем артериальную гиперемию часто называют активной. Ее развитие характеризуется рядом функциональных изменений и клинических проявлений. К основным признакам артериальной гиперемии относятся: разлитое покраснение, расширение мелких артерий, артериол и капилляров, пульсация мелких артерий и капилляров, увеличение количества функционирующих капилляров, местное повышение температуры, увеличение объема гиперемизированного участка, повышение тургора ткани, повышение давления в артериолах, капиллярах и венах (рис. 22), ускорение кровотока, повышение обмена и усиление функции органа. Причинами артериальной гиперемии могут быть: влияние различных факторов окружающей среды, включая биологические, физические, химические; увеличение нагрузки на орган или участок ткани, а также психогенное влияние. Поскольку часть этих факторов являются обычными физиологическими раздражителями (увеличение нагрузки на орган, психогенные воздействия), артериальную гиперемию, возникающую под их влиянием, следует считать физиологической. К основным разновидностям *физиологической артериальной гиперемии* относятся рабочая, или функциональная, а также реактивная гиперемия.

Рабочая гиперемия — это ускорение кровотока в органе, сопровождающееся усилением его функций (гиперемия поджелудочной железы во время пищеварения, скелетной мышцы — при ее сокращении, увеличение коронарного кровотока — при интенсивной работе сердца, приток крови к головному мозгу вследствие психической нагрузки).

Реактивная гиперемия возникает после кратковременного ограничения кровотока. Развивается обычно в почках, головном мозге, коже, кишечнике, мышцах. Максимум реакции наблюдается через несколько секунд после восстановления перфузии. Ее продолжительность определяется длительностью окклюзии. За счет реактивной гиперемии устраняется “задолженность” по кровотоку, возникшая при окклюзии.



Рис. 22. Динамика давления крови в различных участках кровеносного русла и при артериальной гиперемии

Патологическая артериальная гиперемия развивается под воздействием необычных (патологических) раздражителей (химические вещества, токсины, механические факторы, продукты нарушенного обмена, медиаторы, образующиеся при воспалении, ожоге и некоторых других состояниях). В единичных случаях причиной ее возникновения служит повышение чувствительности сосудов к раздражителям (например, при аллергии).

Инфекционная сыпь, покраснение лица при многих инфекционных заболеваниях (корь, сыпной тиф, скарлатина), вазомоторные нарушения при системной красной волчанке, покраснение кожи конечностей вследствие повреждения определенных нервных сплетений, покраснение половины лица при невралгии, обусловленной раздражением тройничного нерва, являются клиническими признаками патологической артериальной гиперемии. В зависимости от вызвавшего ее фактора, можно выделить воспалительную, тепловую гиперемию, ультрафиолетовую эритему и др.

По патогенезу различают два вида патологической артериальной гиперемии — нейрогенную (нейротонического и нейропаралитического типа) и обусловленную действием местных БАВ и метаболических факторов.

Нейрогенная артериальная гиперемия развивается вследствие изменения тонуса различных отделов вегетативной нервной системы. Как известно, активация симпатического отдела нервной системы сопровождается спазмом резистивных сосудов кожи (при участии α -адренорецепторов), а активация парасимпатического отдела — их расширением. В связи с этим для возникновения гиперемии необходимо или повышение тонуса парасимпатического отдела нервной системы (*нейротоническая гиперемия*), или снижение тонуса симпатического ее отдела (*нейропаралитическая гиперемия*).

Артериальная гиперемия нейротонического типа может возникать рефлекторно вследствие раздражения экстеро- и интерорецепторов, а также при раздражении сосудорасширяющих нервов и центров. Раздражителями могут быть психические, механические, температурные (тепло), химические (скипидар, горчичное масло и др.) и биологические факторы.

Типичным примером нейрогенной артериальной гиперемии является покраснение лица и шеи при патологических процессах во внутренних органах (яичниках, сердце, печени, легких).

В эксперименте на животных (кролики и собаки) нейрогенную артериальную гиперемию впервые воссоздал К. Бернар путем раздражения *chorda tympani* — ветви n. *facialis*, состоящей из парасимпатических сосудорасширяющих волокон. В качестве ответной реакции возникали гиперемия и усиление секреции поднижнечелюстной слюнной железы.

Артериальная гиперемия, обусловленная холинергическим механизмом (влияние ацетилхолина), возможна и в других органах и тканях (язык, наружные половые органы и др.), сосуды которых иннервируются парасимпатическими нервными волокнами.

В некоторых случаях причиной нейротонической гиперемии может быть активация симпатического отдела нервной системы (холинергической, гистаминергической и β -адренергической), представленного на периферии соответствующими волокнами, медиаторами и рецепторами (H_2 -рецепторы гистамина, β_2 -адренорецепторы адреналина, мускариновые рецепторы ацетилхолина).

Симпатические холинергические нервы расширяют мелкие артерии и артериолы скелетных мышц, мышц лица, слизистой оболочки щек, кишечника. Их медиатором также является ацетилхолин. Считают, что в части случаев гиперемия возникает вследствие образования в нервных окончаниях или в иннервированной ткани простагландинов — БАВ, производных полиненасыщенных жирных кислот.

Простагландины Е и А (ПГЕ, ПГА) обуславливают расширение артериол, метартериол, прекапилляров и венул. Из мышечной стенки сосудов выделен простагландин I_2 (ПГ I_2), или простациклин, который кроме расслабляющего действия на артерии различного диаметра оказывает мощное антиагрегирующее влияние на тромбоциты.

Артериальную гиперемию нейропаралитического типа можно наблюдать в клинике и эксперименте на животных при перерезке симпатических α -адренергических волокон и нервов, оказывающих сосудосуживающее действие. В

1842 г. О.П. Вальтер впервые отметил расширение сосудов лапки лягушки после перерезки симпатических волокон седалищного нерва. Позднее К. Бернар (1851) наблюдал покраснение и повышение температуры кожи головы кролика на стороне удаления шейного узла симпатического ствола. Особенно это заметно в области уха (рис. 23). Аналогичные эффекты наблюдаются также при нарушении целостности смешанных нервов, в состав которых входят α -адренергические сосудосуживающие волокна.

Симпатические сосудосуживающие нервы тонически активны и в обычных условиях постоянно несут импульсы центрального происхождения (1—3 импульса в 1 с в состоянии покоя), что и определяет нейрогенный (вазомоторный) компонент сосудистого тонуса. Их медиатором является норадреналин.

У человека и животных тоническая импульсация свойственна симпатическим нервам, идущим к сосудам кожи верхних конечностей, ушных раковин, скелетных мышц, пищеварительного канала и др. Перерезка этих нервов в каждом из указанных органов обуславливает усиление кровотока в артериях. На этом эффекте основывается применение периартериальной и ганглионарной симпатэктомии при эндартериите, сопровождающемся длительными спазмами сосудов.

Артериальную гиперемию нейропаралитического типа можно вызвать и химическим путем, блокируя передачу центральных нервных импульсов в области симпатических узлов (с помощью ганглиоблокаторов) или на уровне симпатических нервных окончаний (с помощью симпатолитических или α -адреноблокирующих средств). В данных условиях блокируются потенциалзависимые медленные кальциевые каналы, нарушается поступление в гладкомышечные клетки внеклеточного Ca^{2+} по электрохимическому градиенту, а также высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматической сети. Вследствие этого клетки неисчерченной мышечной ткани расслабляются.



Рис. 23. Опыт К. Бернара (1851): удаление шейного узла симпатического ствола справа

Нейропаралитический механизм артериальной гиперемии частично является основой воспалительной гиперемии, ультрафиолетовой эритемы и др.

Представление об *артериальной гиперемии* (физиологической и патологической), *обусловленной местными метаболическими* (химическими) *факторами и БАВ*, которые образуются на месте или поступают с кровью, основывается на том, что указанные факторы вызывают расширение сосудов, действуя непосредственно на гладкомышечные элементы их стенки, независимо от иннервации. Это представление подтверждает и тот факт, что полная денервация не предотвращает развитие ни рабочей, ни реактивной, ни воспалительной артериальной гиперемии.

Расширение сосудов возникает в результате снижения в крови и тканях сосудистой стенки напряжения кислорода (pO_2), которое наблюдается в том случае, если клетки потребляют кислород быстрее, чем он поступает в ткани с кровью.

Механизм вазодилататорного влияния гипоксии заключается в том, что снижение pO_2 обуславливает уменьшение продукции АТФ. Это приводит к открытию АТФ-зависимых калиевых каналов в мембране гладкомышечных клеток. Высвобождение калия из клеток служит причиной гиперполяризации клеточной мембраны, которая вызывает закрытие электроуправляемых кальциевых каналов. Вследствие этого уровень свободного кальция в цитозоле снижается, что расслабляет неисчерченную мышечную ткань и вызывает расширение сосудов.

Артериальная гиперемия возникает также вследствие повышения pCO_2 , избытка неспецифических метаболитов и неорганических ионов (молочная кислота, органические кислоты цикла Кребса, АДФ, АМФ, аденозин, ионы калия), местных БАВ (брадикинин, калидин, гистамин, ПГЕ, ПГА, ПГ₂, немедиаторный ацетилхолин, субстанция Р, ГАМК) и гормонов, поступающих в органы с кровью (ПНП, адреномедуллин, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП)). Значение каждого из приведенных факторов в развитии артериальной гиперемии различного генеза неодинаково. В возникновении реактивной и рабочей артериальной гиперемии как следствия гипоксии особое значение имеет аденозин, образующийся в результате действия на АМФ экто-5'-нуклеотидазы. Источником аденозина являются гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов, клетки паренхимы органа, из которых определенная часть аденозина транспортируется во внеклеточное пространство, вызывая расширение сосудов. Аденозиндезаминаза обеспечивает разрушение аденозина, тем самым поддерживая его баланс внутри клетки и вне ее. Аденозин, гистамин и ПНП воздействуют на гладкомышечные клетки посредством H_2 -рецепторов.

Еще одним физиологически важным, очень активным и универсальным фактором вазорелаксации является NO, образующийся в клетках интактного эндотелия из L-аргинина при наличии НАДФН и кислорода.

Синтез оксида азота может происходить несколькими путями. У человека этот процесс регулирует NO-синтетаза (NOS). NOS-ферменты — члены гемосодержащего суперсемейства ферментов, получивших название монооксигеназ. В зависимости от структуры и функций NOS могут быть разделены на три группы: эндотелиальные (eNOS), нейрональные (nNOS) и индуцибельные (iNOS). В состав активного центра любой из NOS входит железопорфириновый комплекс, который содержит аксиальный координированный цистеин или метионин. Несмотря на то что все изоформы NOS катализируют образование NO, они являются продуктами разных генов; каждая из них имеет определенные особенности как

в механизмах действия и локализации, так и в биологическом значении для организма. Поэтому указанные изоформы принято также подразделять на конститутивную (ингредиентную) NOS (сNOS) и iNOS. Отличие состоит в том, что конститутивный фермент синтезируется непрерывно, а индуцибельный (адаптивный) — только при наличии в среде соответствующих факторов.

Установлено, что NO является лабильной, короткоживущей (несколько секунд) молекулой. В процессе взаимодействия с кислородом и водой NO быстро превращается в нитраты и нитриты. Сосуды малого калибра синтезируют его в большем количестве, чем крупные сосуды. сNOS реагирует усиленной продукцией и выделением в течение нескольких минут NO в ответ на повышение в эндотелиоцитах уровня Ca^{2+} под влиянием вазодилататоров (ацетилхолина, брадикинина, калидина, адренomedуллина, субстанции P, ВИП), гипоксии, эстрогенов и усиления напряжения смещения крови относительно эндотелиальных клеток. Диффундируя из эндотелиоцитов к гладкомышечным клеткам, NO стимулирует в них гуанилатциклазу, образование цГМФ с дальнейшей активацией цГМФ-зависимых протеинкиназ, кальциевых АТФаз, инозитол-1,4,5-трифосфата и кальций-зависимых калиевых каналов. В результате — снижается концентрация Ca^{2+} в гладкомышечных клетках, возникают их расслабление и вазодилатация. Кроме того, данный эффект обусловлен угнетающим влиянием NO на кальцийчувствительность сократительных белков.

В патологических условиях (ожог, травма, повреждающее действие ультрафиолетового или ионизирующего излучения, влияние инфекционных возбудителей, развитие вследствие этого воспаления — асептического или септического — с вовлечением иммунных механизмов повреждения или без них) важную роль в развитии артериальной гиперемии играет iNOS. Ее синтез осуществляется за счет экспрессии соответствующего гена (размещен в хромосоме 7), под воздействием провоспалительных и иммуногенных факторов (эндотоксины, интерфероны, ИЛ-1, ФНО- α и др.). При этом соответствующие клетки (эндотелиоциты, нейтрофилы, фибробласты, но в первую очередь — моноциты и макрофаги) продуцируют и выделяют большое количество NO на протяжении многих часов. Избыток NO в данном случае вызывает не только выраженную и пролонгированную артериальную гиперемию, но и цитолиз клеток.

Кроме того, неповрежденные эндотелиоциты продуцируют эндотелийзависимый гиперполяризующий фактор, который также является модулятором вазодилатации. В отличие от NO он изучен в меньшей степени.

Важную роль в усилении кровотока при местных сосудистых реакциях играют изменения рН тканей: сдвиг реакции среды в сторону ацидоза способствует расширению сосудов вследствие повышения чувствительности эндотелиоцитов к вазодилатационным факторам, а гладкомышечных клеток — к NO.

При артериальной гиперемии в микроциркуляторном русле происходят изменения процессов фильтрации и диффузии. В связи с увеличением притока крови повышается уровень гидростатического давления как в артериальном, так и в венозном участках капилляров, причем его повышение на 10 мм рт. ст. приводит к возрастанию фильтрационного давления в артериальном участке до 20 мм рт. ст., т. е. жидкость активнее выходит из сосудов в ткани. При этом в венозном участке гидростатическое и онкотическое давление выравниваются и резорбция жидкости не происходит. Однако следует отметить, что значительное накопление

жидкости в тканях не наблюдается. Это обусловлено более интенсивным возвратом жидкости в лимфатическую систему, резорбтивная активность которой существенно повышается. В связи с этим усиливается дренаж тканей, возрастает интенсивность транспорта к ним питательных веществ и выведение метаболитов.

Одновременно с усилением дренажа тканей активируются процессы диффузии. При артериальной гиперемии приток насыщенной кислородом артериальной крови к тканям увеличивается, что существенным образом улучшает их оксигенацию. Вместе с тем скорость линейного и объемного кровотока может настолько увеличиться, что весь кислород не сможет утилизироваться тканью и произойдет оксигенация венозной крови (pO_2 может достигать 60—70 мм рт. ст.). При этом углекислый газ полностью выводится из тканей, что можно считать положительным эффектом артериальной гиперемии; микровезикулярный транспорт существенным образом не изменяется.

Результатом артериальной гиперемии могут быть как положительные (адаптивные), так и отрицательные (патологические) изменения, причем отмечается преобладание положительных эффектов, связанных с усилением дренажа тканей, улучшением газообмена, активизацией обмена веществ и функций органа. Эти изменения можно расценить как приспособительные, или адаптивные. Они стимулируют восстановление тканей после их повреждения, в связи с чем искусственно созданная артериальная гиперемия часто используется как лечебный фактор (массаж, физиотерапия и др.). Тем не менее возможны и неблагоприятные последствия. Например, при атеросклерозе резкое расширение сосуда может сопровождаться разрывом его стенки и кровоизлиянием в ткань. Особо опасны подобные ситуации в головном мозге.

ВЕНОЗНАЯ ГИПЕРЕМИЯ

Венозная гиперемия (пассивная гиперемия, застой) является результатом увеличения кровенаполнения органа или участка ткани вследствие затрудненного оттока крови по венам.

В отличие от артериальной гиперемии развитие венозной гиперемии обусловлено нарушением оттока крови из микроциркуляторного русла, в связи с чем возникает застой крови, поэтому венозную гиперемию еще называют *пассивной*. Ее причинами служат закупорка вен тромбом или эмболом, сдавление опухолью, рубцом, увеличенной маткой. Тонкостенные вены также могут сдавливаться в участках резкого повышения тканевого и гидростатического давления (в очаге воспаления, в почках при гидронефрозе).

В некоторых случаях фактором, приводящим к венозной гиперемии, является конституциональная слабость эластического аппарата вен, т. е. недостаточное развитие и снижение тонуса гладкомышечных элементов их стенок. Нередко такая склонность носит семейный характер.

Профессии, требующие ежедневного длительного (в течение многих часов) пребывания в вертикальном положении, относятся к факторам риска, способствуют развитию венозной гиперемии в дистальных отделах нижних конечностей у лиц с конституционально обусловленной неполноценностью эластических и гладкомышечных элементов стенки венозных сосудов.

Вены, как и артерии, хотя и в меньшей степени, являются рефлексогенными зонами, что позволяет предположить нервно-рефлекторное происхождение венозной гиперемии. Морфологическая основа вазомоторной функции вен представлена нервно-мышечным аппаратом, в состав которого входят гладкомышечные элементы и эффекторные нервные окончания.

Венозная гиперемия развивается также при ослаблении функций правого желудочка сердца и уменьшении присасывающего действия грудной клетки (экссудативный плеврит, гемоторакс). При этой патологии застой крови развивается в венозной системе большого круга кровообращения и можно говорить о *системной венозной гиперемии*. Замедление кровотока в малом круге кровообращения при пневмосклерозе, эмфиземе легких, ослаблении функции левого желудочка приводит к застою крови в венах малого круга кровообращения.

Клинически венозная гиперемия проявляется увеличением органа или участка ткани, цианозом, местным снижением температуры, отеком, повышением давления в венах и капиллярах застойного участка, замедлением кровотока, диapedезом эритроцитов. На завершающем этапе гиперемии возможны маятникообразные движения крови и стаз.

Продолжительное расширение вен приводит к растягиванию сосудистой стенки, что может сопровождаться гипертрофией ее мышечной оболочки, признаками флебосклероза и варикозного расширения вен. Длительный венозный застой обуславливает выраженные изменения функциональных элементов сосудистой стенки, их атрофию и гибель. Вместе с тем в участке венозной гиперемии происходит заместительное разрастание соединительной ткани. Классическим примером является цирроз печени, вызванный венозным застоем, при недостаточности функции сердца.

При венозной гиперемии существенно изменяются фильтрация жидкости и дренаж тканей. Нарушение оттока из микроциркуляторного русла сопровождается повышением гидростатического давления в венозном участке капилляра, причем его повышение всего на 10 мм рт. ст. приводит к выравниванию гидростатического и онкотического давления в данном участке. В артериальном участке жидкость продолжает фильтроваться в ткани, а в венозном — резорбция отсутствует; жидкость накапливается в тканях, что может стать причиной выраженных отеков. Это объясняется тем, что в случае нарушения венозного оттока происходит рефлекторная блокада лимфооттока и возникает одновременный венозный и лимфатический застой.

Другим ключевым фактором, обуславливающим местные изменения при венозной гиперемии, является кислородное голодание (гипоксия) ткани, развитие которого связано с изменением диффузии. При этом гипоксия вначале вызвана ослаблением притока артериальной крови, затем — действием на тканевые ферментные системы продуктов нарушения обмена, вследствие чего изменяется утилизация кислорода. Гипоксия при венозной гиперемии приводит к нарушению тканевого обмена, атрофическим и дистрофическим изменениям, чрезмерному разрастанию соединительной ткани.

Одновременно с местными изменениями при венозной гиперемии, особенно если она обусловлена общими причинами и носит генерализованный характер, возможны и общие гемодинамические нарушения с очень тяжелыми последствиями. Чаще всего они возникают при закупорке больших венозных коллекторов —

воротной и нижней полой вен. Скопление крови в указанных сосудистых резервуарах (около 90 % всей крови) сопровождается резким снижением артериального давления, нарушением питания жизненно важных органов (сердца, головного мозга). В результате недостаточности сердца или паралича дыхания возможен летальный исход.

ИШЕМИЯ

Нарушение периферического кровообращения, основой которого являются замедление или полное прекращение притока артериальной крови, называют ишемией (от греч. ἰσχω — задерживать, останавливать; αἷμα — кровь), или местным малокровием.

Механизм развития ишемии заключается в уменьшении притока крови в систему микроциркуляции. В связи с этим ишемия характеризуется следующими признаками: побледнением ишемизированного участка органа, снижением местной температуры, нарушением чувствительности в виде парестезии (чувство онемения, покалывания, ползания мурашек), болевым синдромом, уменьшением скорости кровотока и объема органа, снижением артериального давления в участке артерии, расположенном ниже препятствия, снижением O_2 в ишемизированном участке органа или ткани, уменьшением образования межтканевой жидкости и снижением тургора ткани, нарушением функции органа или ткани, дистрофическими изменениями.

Причиной ишемии могут быть различные факторы: сдавление артерии, обтурация ее просвета, действие на нервно-мышечный аппарат артериальной стенки. Согласно этому различают компрессионный, обтурационный и ангиоспастический типы ишемии.

Компрессионная ишемия обусловлена сдавливанием приводящей артерии лигатурой, рубцом, опухолью, инородным телом и др.

Обтурационная ишемия является результатом частичного сужения или полного закрытия просвета артерии тромбом или эмболом. Продуктивно-инфильтративные и воспалительные изменения стенки артерии, возникающие при атеросклерозе, облитерирующем эндартериите, узелковом полиартериите, также служат причиной ослабления местного кровотока по типу обтурационной ишемии.

Ангиоспастическая ишемия возникает вследствие раздражения сосудосуживающего аппарата сосудов и их рефлекторного спазма, вызванного эмоциональным воздействием (страх, боль, гнев), физическими (холод, травма, механическое раздражение) и химическими факторами, биологическими раздражителями (бактериальные токсины) и др. В условиях патологии ангиоспазм характеризуется большой продолжительностью и значительной выраженностью, что может быть причиной резкого замедления кровотока, вплоть до полной его остановки. Чаще всего ангиоспазм развивается в артериях относительно большего диаметра внутри органа по типу сосудистых безусловных рефлексов с соответствующих интерорецепторов. Этим рефлексам свойственны выраженная инертность и автономность. Примером такого типа сосудистых реакций могут служить спазм венечных артерий сердца при раздражении рецепторов внутренних органов (кишечника, желчных протоков, мочеточников, мочевого пузыря, легких, матки), рефлекторный спазм сосудов парного органа (почки, конечности) при раздражении противопо-

ложно расположенного. Ангиоспастическая ишемия также может быть условно-рефлекторной. Наконец, прямое раздражение расположенного в продолговатом мозге сосудодвигательного центра токсическими веществами, которые содержатся в омывающей его крови, механическое раздражение подкорковых образований, регулирующих сосудистый тонус (при опухолевом процессе в головном мозге, кровоизлияниях в мозг, повышении внутричерепного давления), наличие патологического, в частности воспалительного, процесса в каком-либо участке промежуточного мозга также часто приводят к выраженным ангиоспастическим проявлениям.

Таким образом, ангиоспазм развивается прежде всего в результате активации нейрогенных α -адренергических, H_1 -гистаминергических, серотонинергических, дофаминергических механизмов. Источником биогенных аминов немедиаторного происхождения являются надпочечники (*катехоламины*) и клетки диффузной нейроэндокринной системы (APUD — система захвата предшественников аминов и их декарбоксилирования), локализирующиеся в различных органах и тканях, которые способны вырабатывать 5-гидрокситриптамин (серотонин), гистамин и дофамин. В рыхлой соединительной ткани источником гистамина, кроме того, служат тканевые базофилы, в крови — базофилы (гистамин) и тромбоциты (гистамин, серотонин). В развитии ангиоспазма определенную роль играют простагландины ($PGF_{2\alpha}$ и тромбоксан A_2). Последний образуется в тромбоцитах, его выделение особенно резко возрастает при их адгезии и агрегации на поврежденной сосудистой стенке. Наконец, ангиоспастическое действие оказывают вазоактивные пептиды — *вазопрессин* и *ангиотензин II*.

Большое значение в развитии ангиоспастических реакций имеет эндотелин-1, вырабатываемый эндотелием сосудов. Эндотелий вначале продуцирует прогормон — большой эндотелин-1, состоящий из 39 аминокислотных остатков. Под влиянием эндотелинпревращающего фермента из большого эндотелина-1 образуется *эндотелин-1*, который содержит 21 аминокислотный остаток. Это наиболее мощный из всех известных сосудосуживающих факторов, причем его активность более чем в 10 раз превышает активность ангиотензина II.

Основной механизм действия эндотелина-1 заключается в рецепторопосредованном открытии потенциалзависимых кальциевых каналов и высвобождении Ca^{2+} в цитозоль гладкомышечных клеток из внутриклеточных депо, что вызывает их сокращение и пролиферацию с утолщением сосудистой стенки и уменьшением диаметра сосудов.

Синтез эндотелина-1 усиливают ангиотензин II, катехоламины, тромбин, гипоксия, факторы роста, повреждение эндотелия окисленными липопротеидами или повышенным артериальным давлением. Все эти факторы активируют транскрипцию гена эндотелина-1. NO, PGE_2 , PGI_2 , ПНП, наоборот, угнетают активность этого гена и уменьшают секрецию эндотелина-1. Эндотелин-1 причастен к возникновению ряда патологических процессов — инфаркта миокарда, нарушения ритма сердца, легочной и системной гипертензии, атеросклероза и др.

Механизм активации сократительных белков гладкомышечных клеток зависит от состояния специфических рецепторов. В частности катехоламины воздействуют на α -адренорецепторы. При их возбуждении, вероятно, прежде всего изменяются электрические свойства мембраны гладкомышечных клеток вследствие повышения проницаемости клеточной мембраны для Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Cl^- . Особую

роль играет Ca^{2+} , который поступает в клетку из межклеточной жидкости и высвобождается из саркоплазматической сети. Результатом этого является активация сократительных белков и сокращение гладкомышечных клеток. Используя блокаторы медленных кальциевых каналов (антагонисты Ca^{2+} — верапамил, нифедипин, бекфидил), можно предотвратить (в среднем на 50 %) сокращение, вызванное норадреналином. Ангиотензин II — одно из наиболее мощных сосудосуживающих веществ — оказывает прямое действие на гладкомышечные клетки путем их деполяризации вследствие повышения проводимости каналов для Na^+ и Ca^{2+} .

Большую роль в возникновении ангиоспастической ишемии играет изменение чувствительности мышечных элементов сосудистой стенки к норадреналину и вазоактивным пептидам. Например, ионы натрия, накапливаясь в гладкомышечных клетках, повышают чувствительность сосуда к прессорным веществам — катехоламинам, вазопрессину и ангиотензину II.

В последнее время отмечают участие эндотелия в нормальном функционировании механизма сокращения — расслаблении неисчерченных мышц сосудов. Повреждение эндотелия лишает его способности выделять фактор релаксации (NO), вследствие чего усиливаются спастические реакции. Последние могут возникать даже при воздействии ацетилхолина и брадикинина, которые в норме вызывают расширение сосудов.

Характер обменных, функциональных и структурных изменений в ишемизированном участке ткани или органа определяется степенью кислородного голодания, тяжесть которого зависит от скорости развития и типа ишемии, ее продолжительности, локализации, характера коллатерального кровообращения, функционального состояния органа или ткани.

Ишемия, возникающая в участке полной обтурации или компрессии артерий, при прочих равных условиях служит причиной более существенных изменений, чем при спазме. Быстро развивающаяся ишемия, как и длительная, характеризуется более тяжелым течением, чем развивающаяся медленно, или непродолжительная. Особенно большое значение в развитии ишемии принадлежит внезапной обтурации артерии, поскольку при этом может присоединиться рефлекторный спазм системы разветвлений данной артерии.

Ишемия жизненно важных органов (головного мозга, сердца) сопровождается более тяжелыми последствиями, чем ишемия почек, селезенки, легких, а ишемия последних — более тяжелыми по сравнению с ишемией скелетной, мышечной, костной или хрящевой ткани. Это связано с тем, что чувствительность тканей к гипоксии фактически определяется двумя факторами: метаболической активностью ткани и интенсивностью коллатерального кровообращения. Ткани с высшим уровнем метаболизма и специфической активности более чувствительны к кислородному голоданию. Так, нейроны подвергаются необратимой деструкции уже через 3—5 мин полной ишемии, кардиомиоциты — на протяжении 20—30 мин, тогда как фибробласты в миокарде способны сохранять жизнеспособность в течение нескольких часов.

Интенсивность коллатерального кровообращения является вторым лимитирующим фактором устойчивости тканей к ишемии. По степени развития коллатералей все ткани можно подразделить на три типа: абсолютно достаточные, относительно достаточные и абсолютно недостаточные. Если коллатеральные сосу-

ды функционально абсолютно или относительно не способны компенсировать нарушение кровообращения, то ткань более склонна к ишемии. Классическим примером абсолютно недостаточного коллатерального кровообращения являются ткани головного мозга и миокард. К тканям с относительно достаточным развитием коллатералей можно отнести кишечник, а абсолютно достаточное коллатеральное кровообращение наблюдается в мышечной ткани и коже.

Наконец, большое значение в развитии ишемии имеет предыдущее функциональное состояние органа или ткани. Замедление притока артериальной крови в условиях повышенной функциональной активности органа или ткани опаснее, чем в состоянии покоя. Особенно важно несоответствие функции органа и его кровоснабжения при наличии органических изменений в артериях. Это связано с тем, что органические изменения сосудистой стенки, с одной стороны, ограничивают способность сосуда к расширению при увеличении нагрузки, а с другой — повышают его чувствительность к различным вазоконстрикторным факторам. Кроме того, возможность усиления коллатерального кровообращения в склеротически измененных сосудах также очень ограничена.

Следует отметить, что при ишемии наблюдаются изменения процессов фильтрации, диффузии и микровезикулярного транспорта. Снижение давления в микроциркуляторном русле на 10 мм рт. ст. приводит к практически полному прекращению фильтрации и дренажа тканей. Резко сокращается или прекращается поступление кислорода в ткани, обуславливая развитие гипоксии и перестройку метаболизма на анаэробный гликолиз. Уменьшение продукции АТФ нарушает процессы активного транспорта.

Изменения в тканях при ишемии можно разделить на несколько последовательных стадий.

1. Снижение эффективности цикла Кребса, повышение интенсивности гликолиза и пентозного цикла, снижение интенсивности энергетического обмена в целом. Нарушение образования энергии в ишемизированном участке патогенетически связано с недостаточным поступлением кислорода и необходимыми для окисления субстратов, снижением активности и синтеза ферментов, выходом их из поврежденных клеток вследствие повышенной проницаемости клеточных мембран, разобщения процессов окисления и фосфорилирования.

2. Истощение запасов макроэргических фосфатов сопровождается суммарным повышением уровня Ca^{2+} в клетке, особенно после длительных периодов ишемии (схема 7).

На схеме 7 указаны источники и механизмы повышения цитоплазматической концентрации Ca^{2+} и последовательность событий, обусловленных их избытком: активация кальцийчувствительных протеиназ и фосфолипаз, необратимые изменения структуры и целостности клеточной мембраны, потеря внутриклеточных адениловых оснований — предшественников синтеза АТФ.

В связи с указанными изменениями нарушаются специфические функции клеток (сокращение, секреция и др.), работа ионных насосов, развивается некробиоз.

Первые признаки ультраструктурных изменений появляются через несколько минут с момента возникновения ишемии и характеризуются нарушением внутренней структуры митохондрий: наблюдаются их набухание, постепенное накопление жировых капель, последующее исчезновение крист и замещение их грану-

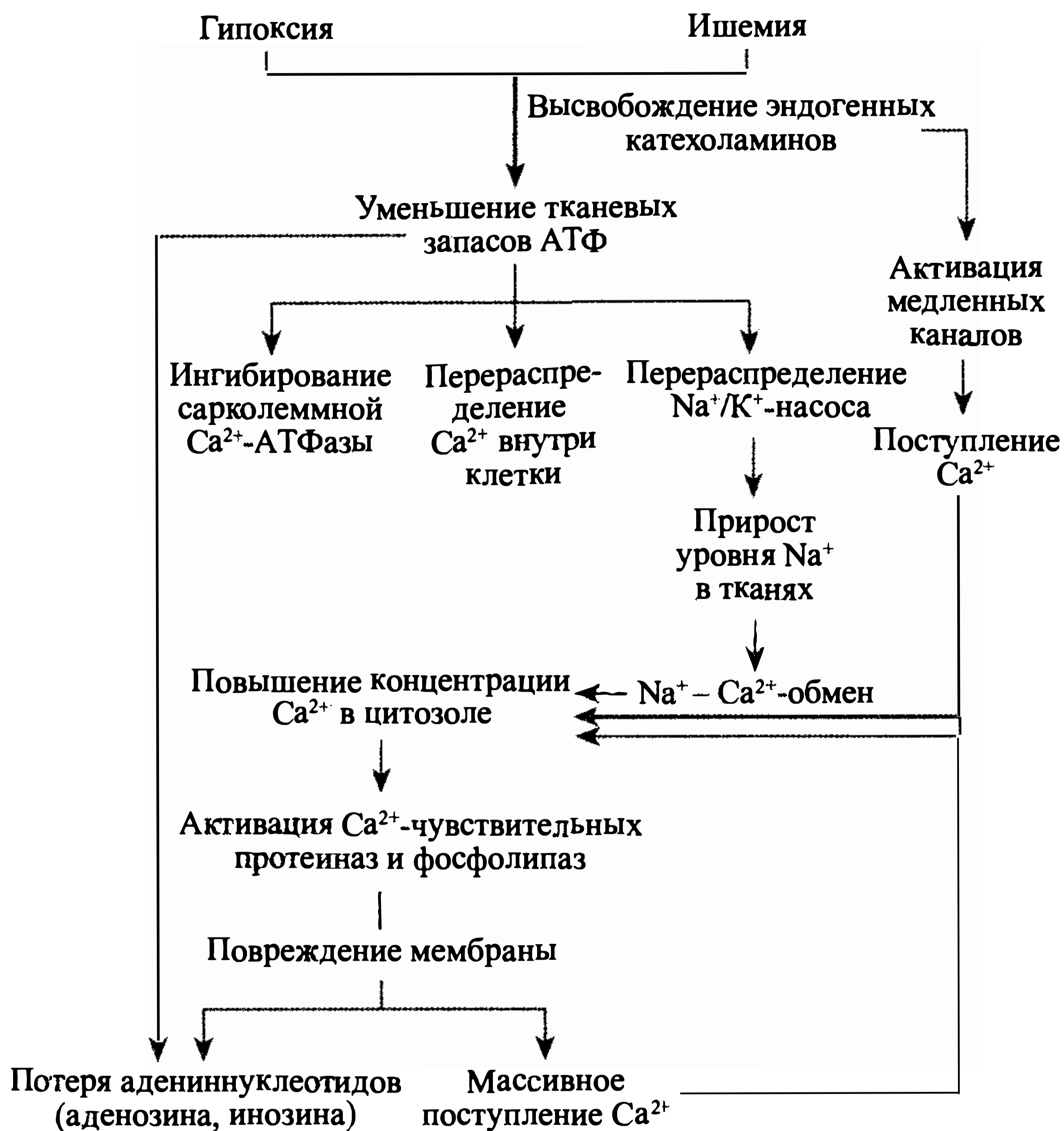


Схема 7. Последовательность изменений в тканях, обусловленных гипоксией или ишемией (по В.Г. Нейлеру, М.Дж. Дейну, 1988)

лярной субстанцией. Дальнейший распад митохондрий, а также эндоплазматической сети и клеточных ядер может закончиться образованием очага некроза — инфаркта. Это, как правило, происходит в паренхиматозных органах, которые отличаются повышенной чувствительностью к кислородному голоданию и особенностями ангиоархитектоники, не позволяющими быстро и эффективно устранить нарушение кровообращения вследствие развития коллатералей. Длительная ишемия кожи, скелетных мышц и костной ткани не вызывает таких тяжелых функциональных и морфологических последствий. Попытки предотвратить развитие постишемических некробиотических изменений с помощью реперфузии не дали положительных результатов, поскольку в условиях реперфузии происходят дальнейшее повышение тканевого уровня кальция, интенсивное повреждение мембран и митохондрий активными кислородными радикалами. Впервые это было установлено при ишемии миокарда. Такую реперфузию проводят под защитой антагонистов кальциевых каналов и антиоксидантов.

3. Стадия усиленного биосинтеза основных биохимических компонентов соединительной ткани — коллагена, кислых и нейтральных гликозаминогликанов, являющихся основой для последующего склерозирования ишемизированного

участка ткани или органа. Необходимым условием для его осуществления служит усиление синтеза нуклеиновых кислот.

Реперфузионный синдром. Реперфузионные повреждения тканей возникают после восстановления кровотока в ишемизированном участке ткани или органа. Степень выраженности реперфузионного синдрома зависит от площади повреждения и длительности ишемии. В случае непродолжительной ишемии возможно восстановление функции ишемизированной ткани. При длительной ишемии, особенно развивающейся в тканях с относительной или абсолютной недостаточностью коллатерального кровообращения, функциональное восстановление ткани не происходит, наоборот, усиливается ее повреждение. Отсутствие кислорода и питательных веществ в течение периода ишемии создает в тканях условия, при которых истощаются и не восстанавливаются антиоксидантные системы. Поэтому возобновление циркуляции обуславливает развитие в зоне ишемии свободно-радикального повреждения тканей вследствие образования из начинающего поступать кислорода активных кислородных радикалов на фоне отсутствия антиоксидантной защиты.

Следует отметить, что если участок повреждения ткани большой (например, при синдроме длительного сдавления), то поступление вследствие реперфузии большого количества БАВ и метаболитов из очага ишемии в общий кровоток может стать причиной системных эффектов, вплоть до развития шока.

СТАЗ

Стаз (от греч. *στάσις* — стояние, неподвижность, застой) — *замедление и остановка кровотока в капиллярах, мелких артериях и венах.*

Различают несколько вариантов стаза: а) истинный (капиллярный) — возникает вследствие патологических изменений в капиллярах или нарушения реологических свойств крови; б) ишемический — развивается в результате полного прекращения притока крови из соответствующих артерий в капиллярную сеть; в) венозный — обусловлен блокадой оттока крови из капиллярной сети.

Венозный и ишемический стаз является следствием простого замедления и остановки кровотока. Эти состояния возникают по тем же причинам, что и венозная гиперемия и ишемия. Венозный стаз может быть результатом сдавления вен, закупорки их тромбом или эмболом, а ишемический — следствием спазма, сдавления или закупорки артерий. Устранение причины стаза способствует восстановлению нормального кровотока. Наоборот, прогрессирование ишемического и венозного стаза обуславливает развитие истинного.

При истинном стазе движение крови в капиллярах и мелких венах прекращается, кровь гомогенизируется, эритроциты набухают и теряют значительную часть гемоглобина. Плазма вместе с высвободившимся гемоглобином выходит за пределы сосудистой стенки. В тканях очага капиллярного стаза наблюдаются признаки резкого нарушения трофики, омертвления.

Причинами истинного стаза могут быть физические (холод, тепло), химические (яды, концентрированный раствор натрия хлорида и других солей, скипидар, горчичное и кротонное масло) и биологические (токсины микроорганизмов) факторы.

Механизм развития истинного стаза объясняется внутрикапиллярной агрегацией эритроцитов, т. е. их склеиванием и образованием конгломератов, затрудняющих движение крови. При этом повышается периферическое сопротивление.

Агрегация возникает в результате изменения физических свойств плазмолеммы эритроцитов под действием факторов, проникающих внутрь капилляра. На основании результатов электронно-микроскопического исследования феномена агрегации эритроцитов установлено, что их поверхность, гладкая в нормальных условиях, при усиленной агрегации становится неровной, “шероховатой”. При этом изменяются сорбционные свойства эритроцитов относительно некоторых красителей, что свидетельствует о нарушении их физико-химического состояния.

В патогенезе истинного стаза большое значение имеет замедление кровотока в капиллярах в результате ее сгущения. Ведущую роль играет повышенная проницаемость стенки капилляров, расположенных в зоне стаза. Этому способствуют этиологические факторы, вызывающие стаз, и метаболиты, образующиеся в тканях. Особое значение в механизме стаза имеют БАВ (серотонин, брадикинин, гистамин), а также ацидотический сдвиг тканевой реакции среды и ее коллоидное состояние. Как результат, повышается проницаемость сосудистой стенки и возникает расширение сосудов, что обуславливает сгущение крови и замедление кровотока, агрегацию эритроцитов и, в конечном итоге, стаз.

Особенно важными являются выход альбуминов из плазмы крови в ткани и относительное повышение в ней уровня фибриногена и глобулинов. Это приводит к снижению суммарного отрицательного заряда белков плазмы крови, что, в свою очередь, сопровождается ослаблением электростатического заряда эритроцитов, их склеиванием и нарушением взвешенного состояния.

ТРОМБОЗ

Тромбоз (от греч. *τρομβος* — ком) — процесс прижизненного образования на внутренней поверхности сосудистой стенки сгустков крови, состоящих из ее элементов.

Сгустки крови могут быть пристеночными (частично уменьшают просвет сосудов) и закупоривающими. Первые появляются преимущественно в сердце и стволах магистральных сосудов, вторые — в мелких артериях и венах.

В зависимости от преобладания в структуре тромба определенных компонентов различают *белые, красные и смешанные тромбы*. Первые образуются тромбоцитами, лейкоцитами, а также небольшим количеством белков плазмы, вторые — эритроцитами, скрепленными нитями фибрина. Смешанные тромбы — это белые и красные слои, чередующиеся между собой.

Еще в XIX в. сформировалось четкое представление об основных факторах тромбообразования в виде **триады Вирхова**.

1. Повреждение сосудистой стенки, возникающее под влиянием физических (механическая травма, электрический ток), химических (NaCl , FeCl_3 , HgCl_2 , HgNO_3) и биологических (эндо- и экзотоксины микроорганизмов) факторов в результате нарушения ее питания и метаболизма. Указанные нарушения, кроме того, наблюдаются при атеросклерозе, артериальной гипертензии, аллергических процессах.

Пристеночный тромб образуется прежде всего в зоне повреждения сосудистой стенки. Это объясняется, с одной стороны, тем, что из поврежденной внутренней оболочки сосуда выделяются факторы свертывания крови, активирующие процесс тромбообразования, а с другой — локальным угнетением фибринолиза, замедлением образования в эндотелии кровеносных сосудов ПГ₂ (простаглицлин) и NO, которые в норме оказывают выраженное антиагрегационное действие на тромбоциты.

При повреждении эндотелия повышается его способность к синтезу алкилсодержащих глицерофосфохолинов, в частности фактора активации тромбоцитов (ФАТ). С его участием связывают агрегацию и дегрануляцию тромбоцитов, высвобождение из них адреналина и вазоактивных аминов (гистамина, серотонина), АДФ, активацию фосфолипазы A₂, усиление биосинтеза тромбосана A₂, экспрессию адгезивных белков на поверхности лейкоцитов и их прилипание к эндотелию. Кроме того, ФАТ, как и тромбосан A₂, является мощным агрегантом с выраженными сосудосуживающими свойствами, поэтому синтез ФАТ уменьшает вытекание крови в поврежденном участке. Влияя на вены, ФАТ резко повышает их проницаемость (в 100 раз сильнее, чем гистамин).

2. Нарушение взаимодействия систем свертывания и противосвертывания крови и сосудистой стенки. Повышение активности системы свертывания крови за счет возрастания концентрации прокоагулянтов (тромбопластина, тромбина), а также снижение активности системы противосвертывания крови (уменьшение содержания в крови антикоагулянтов или повышение активности их ингибиторов), в том числе и фибринолитической, как правило, приводят к развитию внутрисосудистого свертывания крови (ВССК) и тромбозу.

ВССК обусловлено быстрым и значительным поступлением в сосудистое русло факторов свертывания крови, в частности тканевого тромбопластина, являющегося мембранным фосфолипогликопротеидом, который образуется при разрушении клеток в случае преждевременного отслоения плаценты, эмболии околоплодными водами, массивной травмы, острого гемолиза эритроцитов. В эксперименте на собаках или кроликах ВССК можно воссоздать посредством введения в систему общей циркуляции крови активного тромбина или тромбопластина.

ВССК может быть генерализованным (диссеминированным — ДВС-синдром) и локальным. Этот процесс обратимый, особенно при своевременной терапии антикоагулянтами.

Переход ВССК в тромбоз происходит под влиянием факторов, высвобождающихся в случае повреждения сосудистой стенки, и тромбоцитов.

В результате усиленного использования факторов свертывания крови и тромбоцитов, вторичной активации системы противосвертывания и фибринолиза во второй фазе диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови развивается тромбогеморрагический или гипергипокоагуляционный синдром.

3. Замедление и нарушение (завихрение в области аневризмы) кровотока. Этот фактор, очевидно, имеет меньшее значение, однако он позволяет объяснить, почему в венах тромбы образуются в 5 раз чаще, чем в артериях, в венах нижних конечностей — в 3 раза чаще, чем в венах верхних конечностей, а также высокую частоту тромбообразования при декомпенсации кровообращения, длительном постельном режиме.

Процесс тромбообразования условно можно разделить на две фазы: клеточную — фазу адгезии, агрегации и агглютинации тромбоцитов и плазматическую — фазу коагуляции крови.

Физико-химические свойства *клеточной фазы (первичный, или сосудисто-тромбоцитарный гемостаз) тромбообразования* заключаются в изменении электрического потенциала сосудистой стенки, заряда тромбоцитов и других клеток крови, повышении адгезивно-агрегационной способности тромбоцитов, что приводит к оседанию их на поврежденной (“инородной”, с обнаженными детерминантами молекул коллагена субэндотелиального внеклеточного матрикса) поверхности внутренней оболочки сосудов (*адгезия*) и прилипанию друг к другу (*агрегация*).

Согласно современным представлениям, основным механизмом адгезии и агрегации тромбоцитов является экспрессия на их поверхности и на мембране эндотелиоцитов и лейкоцитов белков клеточной адгезии (см. главу XVI “Воспаление”), но определенное значение в этом процессе имеют и снижение их отрицательного заряда в результате уменьшения содержания АТФ, повышение уровня АДФ в поврежденных участках сосудов, тканей и в тромбоцитах; угнетение антиагрегационных свойств сосудистой стенки в случае ее повреждения вследствие замедления синтеза ПГ₂ (простаглицлина) на фоне усиления продукции ПГД₂, ПГН₂, тромбоксана А₂, ФАТ в тромбоцитах. Последние, особенно тромбоксан А₂, в отличие от ПГ₂ являются активными инициаторами агрегации тромбоцитов. Такое действие этих веществ, очевидно, реализуется посредством высвобождения тромбоцитами АДФ, что и приводит к их агрегации. Повышенный синтез простагландинов обусловлен активирующим влиянием различных стимуляторов агрегации (тромбин, коллаген, серотонин, адреналин, норадреналин и др.) на фосфолипазу А₂ (которая высвобождает из фосфолипидов мембран тромбоцитов и других клеток арахидоновую кислоту — исходный субстрат для синтеза простагландинов), циклооксигеназу и другие ферменты. Определенную роль в процессах адгезии и агрегации тромбоцитов играют и плазматические факторы свертывания крови (фибриноген, факторы VIII, XIII).

Важно отметить, что на этапе необратимой агрегации из тромбоцитов в кровь выбрасывается дополнительное количество АДФ, серотонина, адреналина, норадреналина, других БАВ. Следовательно, процесс приобретает характер порочного круга.

Необратимые изменения тромбоцитов начинаются через 2—3 мин с момента повреждения внутренней оболочки сосудов. При этом наблюдаются расширение их цитоплазмы, появление множественных псевдоподий, потеря тромбоцитарных гранул по краям агрегатов тромбоцитов, прилипание лейкоцитов и образование на их поверхности фибриновых мостиков, обуславливающих консолидацию первичной тромбоцитарной пробки. Дальнейшая дезинтеграция распространяется вглубь этой массы, чему способствуют активация аутолитических ферментов, повышение проницаемости и растворения плазматических мембран. Это создает условия для усиленного поступления из сыворотки крови в тромбоциты кальция, активации в них кальцийзависимой АТФазы, нарушения соотношения АТФ/АДФ в сторону увеличения количества АДФ и, как следствие, дальнейшего и прогрессирующего усиления адгезии и агрегации.

С момента распада тромбоцитов, высвобождения тромбоцитарных и активации плазменных факторов системы свертывания крови начинается следующий этап тромбообразования — *плазматическая фаза (фаза коагуляции крови)*. Физико-химическая и биохимическая сущность этой фазы заключается в нескольких последовательных преобразованиях по типу профермент—фермент, большинство из которых имеют истинное ферментное происхождение. Указанные биохимические реакции происходят на обнаженном коллагене субэндотелиального слоя и фосфолипидных матрицах агрегированных тромбоцитов. Результатом является образование фибрина, который превращает нестабильную тромбоцитарную пробку (первичную) в стабильную гемостатическую.

На *первом этапе* продуцируется активная **протромбиназа**. Это мембраносвязанный комплекс протеиназ и белковых кофакторов, способный к ферментативному влиянию на протромбин. Есть два пути его образования — внешний и внутренний. Внешний путь (основной) обеспечивается взаимодействием тканевых (тромбопластин) и плазматических (факторы свертывания крови VII, X, V, Ca^{2+}) компонентов свертывающей системы крови, внутренний — взаимодействием лишь факторов свертывания, содержащихся в крови (XII, XI, IX, VIII, X, V, II, фосфолипид и Ca^{2+}). Длительность внешнего пути составляет несколько секунд, тогда как для внутреннего требуются минуты.

Второй этап характеризуется образованием активного **тромбина**. Под влиянием активной протромбиназы, состоящей из Xa , Va , Ca^{2+} и фосфолипида, происходит расщепление в двух местах молекулы протромбина, из фрагментов которого образуется тромбин — высокоспецифический протеолитический фермент. Взаимодействие протромбиназного комплекса с протромбином происходит на плазматической мембране с вовлечением тромбоцитарного скелета.

На *третьем этапе* под влиянием тромбина осуществляется трансформация фибриногена в **фибрин** с образованием сгустка. Затем межмолекулярные водородные связи в фибрине-полимере становятся еще крепче под влиянием фибринстабилизирующего фактора плазмы крови.

Фибрин имеет вид разрозненных или компактно расположенных нитей и представляет собой основную массу тромба. В ячейках образовавшейся сети размещаются клетки крови (агрегированные тромбоциты, скопление лейкоцитов и эритроцитов).

На *завершающем этапе* свертывания крови под действием тромбастенина (ретрактозима), выделяемого из интактных тромбоцитов, происходит сокращение (по типу сокращения актомиозина) фибриновых волокон и волоконце тромбоцитов. Следствием этого являются *ретракция* (сжатие) и уплотнение сгустка. Для нормальной ретракции необходимы ионы кальция, глюкоза, АТФ, физиологическое течение гликолиза, определенные соотношения концентрации тромбина и фибриногена, а также фибриногена и тромбоцитов.

Возможны различные *последствия тромбоза*. Учитывая его кровоостанавливающее действие при острой травме, сопровождающейся кровотечением, тромбоз следует рассматривать как приспособительное явление.

Вместе с тем тромбоз при различных болезнях (атеросклероз, облитерирующий эндартериит, сахарный диабет и др.) может сопровождаться тяжелыми последствиями, обусловленными острым нарушением кровообращения в зоне тромбированного сосуда (ишемия при тромбозе артерий, застой крови при тромбозе вен).

Возникновение некроза (инфаркта, гангрены) в бассейне тромбированного и лишенного коллатералей сосуда — завершающий этап тромбоза. Особенно велика роль тромбоза венечных артерий в развитии инфаркта миокарда.

Последствиями тромбоза могут быть асептическое (ферментативное, аутолитическое) или септическое (гнойное) расплавление, организация (рассасывание с замещением соединительной тканью), реканализация. Септическое расплавление очень опасно, поскольку приводит к развитию септикопиемии и образованию множественных абсцессов в различных органах.

ЭМБОЛИЯ

Эмболия (от греч. *εμβάλλω* — бросить внутрь) — *закупорка сосудов телами (эмболами), поступающими с током крови или лимфы.*

В зависимости от характера эмболов различают эмболию экзогенную (воздушную, плотными инородными телами, бактериальную, паразитическую) и эндогенную, вызванную тромбом, каплями жира, различными тканями, околоплодными водами, пузырьками газа, выделяющимися из крови при десатурации.

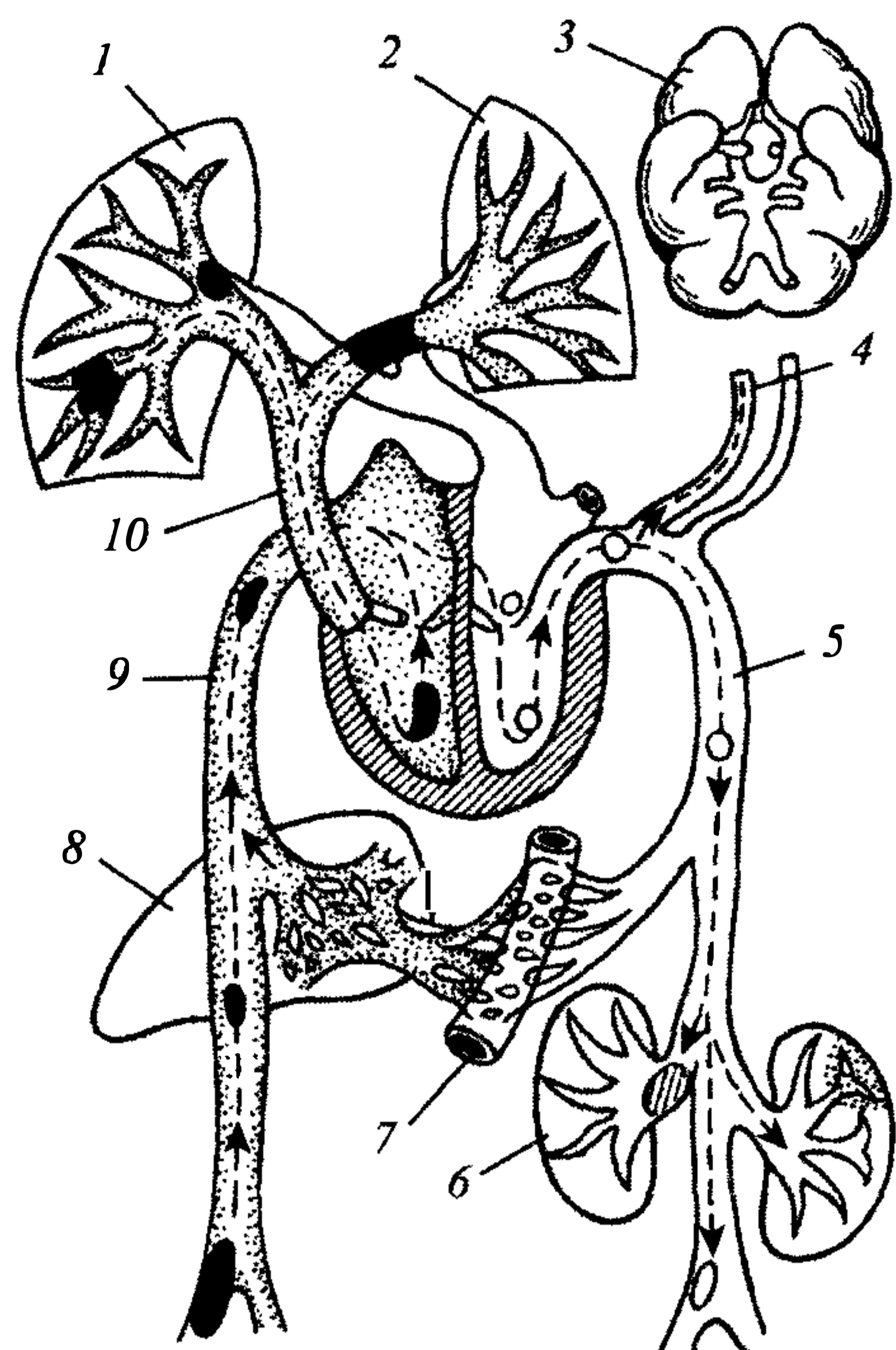
По локализации различают эмболию сосудов большого, малого круга кровообращения и системы воротной вены.

Во всех этих случаях движение эмболов преимущественно происходит в направлении естественного течения крови. Отсюда следует, что источником эмболии сосудов большого круга кровообращения являются патологические процессы в легочных венах, полостях левой половины сердца, артериях большого круга кровообращения, а источником эмболии сосудов малого круга кровообращения — патологические изменения в венах большого круга кровообращения и правой половины сердца. Возникновение эмболии воротной вены обусловлено патологическими изменениями в бассейне этой вены. Исключение составляет *ретроградная эмболия*, когда движение эмбола происходит не по законам гемодинамики, а вследствие силы тяжести самого эмбола. Такая эмболия развивается в больших венозных стволах при замедлении кровотока и уменьшении присасывающего действия грудной клетки и правой половины сердца. Наблюдается также *парадоксальная эмболия* в случае незаращения межпредсердной или межжелудочковой перегородки, вследствие чего эмболы из вен большого круга кровообращения и правой половины сердца переходят в левую, минуя малый круг кровообращения (рис. 24).

Эмболия экзогенной этиологии. *Воздушная эмболия* возникает после ранения крупных плохо спадающихся вен (яремной, подключичной, синусов твердой мозговой оболочки), давление в которых близко к нулю или отрицательное. Это может быть причиной воздушной эмболии во время выполнения лечебных манипуляций, например, инфузии растворов в крупные вены. Вследствие этого в вены засасывается воздух, особенно на высоте вдоха, и возникает эмболия сосудов малого круга кровообращения. Такие же условия создаются при ранении легкого или деструктивных процессах в нем, а также во время наложения пневмоторакса, приводя, однако, к эмболии сосудов большого круга кровообращения. Аналогичные последствия имеет поступление большого количества воздуха из легких в кровь при действии на человека взрывной ударной волны (воздушной, водной), а

Рис. 24. Источники и пути движения эмболов в сосудах большого и малого круга кровообращения:

1 — правое легкое; 2 — левое легкое; 3 — головной мозг; 4 — сонная артерия; 5 — аорта; 6 — правая почка; 7 — кишечник; 8 — печень; 9 — нижняя полая вена; 10 — легочный ствол



также в результате “взрывной декомпрессии” при быстром подъеме на значительную высоту. Возникающее при этом резкое расширение легочных альвеол, разрыв их стенки и поступление воздуха в капилляры обуславливают неминуемую эмболию сосудов большого круга кровообращения. Чувствительность различных видов животных и человека к воздушной эмболии неодинакова. Кролик гибнет после внутривенного введения 2—3 мл воздуха, тогда как собака переносит объем введенного воздуха 50—70 мл/кг. Человек занимает промежуточное положение.

Эмболия эндогенной этиологии. Причиной *тромбоэмболии* служит оторвавшаяся частичка тромба. Отрыв частичек тромба является признаком его неполноценности (“больной” тромб), обусловленной асептическим или гнойным расплавлением тромба, нарушением фазы ретракции тромбообразования, а также свертывания крови.

“Больные” тромбы преимущественно образуются в венах большого круга кровообращения (вены нижних конечностей, таза, печени), чем и объясняется высокая частота тромбоэмболий малого круга кровообращения. Воспалительные изменения в клапане легочного ствола и правом предсердно-желудочковом (трехстворчатом) клапане, приводящие к развитию тромбоэндокардита, нередко сопровождаются тромбоэмболией легочных артерий. Лишь в том случае, когда тромбы образуются в левой половине сердца (эндокардит, аневризма), аорте или в крупных артериях (атеросклероз), возникает эмболия сосудов большого круга кровообращения.

Жировая эмболия наблюдается при попадании в кровь капле жира, преимущественно эндогенной этиологии (вследствие раздробления трубчатых костей, повреждения подкожной или тазовой клетчатки, жирового перерождения печени). С возрастом в результате замещения красного костного мозга трубчатых костей желтым и увеличения содержания в нем жиров с низкой температурой плавления опасность возникновения жировой эмболии возрастает.

Поскольку источник эмболии локализуется преимущественно в бассейне вен большого круга кровообращения, жировая эмболия развивается прежде всего в сосудах малого круга кровообращения. Лишь со временем возможно проникновение капель жира через легочные капилляры (или артериоловенозные анастомозы малого круга кровообращения) в левую половину сердца и артерии большого круга кровообращения.

Количество жира, которое может вызвать смертельную жировую эмболию, у различных видов животных составляет от 0,9 до 3 мл/кг.

Тканевая (клеточная) эмболия. При травме частички различных тканей организма (костного мозга, мышц, головного мозга, печени, трофобласта), особенно богатых водой, могут заноситься в систему циркуляции крови, прежде всего малого круга кровообращения. Отрыв кашицеобразных жировых масс — атером — от атеросклеротически измененной артериальной стенки и попадание их в кровь приводят к эмболии артерий большого круга кровообращения.

Особое значение имеет эмболия сосудов клетками (часто в виде агрегатов) злокачественных опухолей, поскольку она является основным механизмом образования метастазов.

Эмболия околоплодными водами — попадание околоплодных вод во время родов в поврежденные сосуды матки на участке отделившейся плаценты. В артериях и капиллярах легких задерживаются плотные частички амниотической жидкости (мекония, *vernix caseosa*), что проявляется клинической картиной эмболии малого круга кровообращения. Этот вид эмболии отличается от тканевой эмболии повышением активности фибринолитической системы крови, резким снижением концентрации фибриногена в крови (гипо- и афибриногенемия), нарушением свертывания крови (вторичным) и длительным кровотечением из матки.

Клинические симптомы эмболии определяются ее локализацией (малый или большой круг кровообращения), особенностями ангиоархитектоники, в частности состоянием коллатерального кровообращения и его нейрогуморальной регуляции, размером и составом эмболов, их общей массой, скоростью поступления в кровотоки, реактивностью организма.

Газовая эмболия является главным патогенетическим звеном состояния декомпрессии, в частности кессонной болезни. Перепад атмосферного давления от повышенного к нормальному (у рабочих кессонов и водолазов) либо от нормального к резко сниженному (при быстром подъеме на высоту или разгерметизации кабины высотного летательного аппарата) обуславливает снижение растворимости газов (азота, углекислого газа, кислорода) в тканях и крови (десатурация) и закупорку пузырьками этих газов (прежде всего азота) капилляров, локализирующихся преимущественно в бассейне сосудов большого круга кровообращения.

Газовая эмболия возможна также при анаэробной (газовой) гангрене.

Эмболия сосудов малого круга кровообращения. Важнейшим функциональным нарушением при эмболии сосудов малого круга кровообращения является *резкое снижение артериального давления в системе большого круга кровообращения* (рис. 25). Существует несколько гипотез, объясняющих механизм гипотензивного эффекта эмболии легочной артерии.

1. Некоторые авторы связывают резкое снижение артериального давления в системе большого круга кровообращения с уменьшением МОС, обусловленным механической закупоркой легочной артерии и правожелудочковой недостаточностью. Однако результаты дальнейших исследований доказали, что механическое закрытие даже большей части легочных сосудов не приводит к таким нарушениям, как при эмболии.

2. Распространено мнение, согласно которому резкое снижение артериального давления рассматривают как рефлекторную гипотензию (разгрузочный рефлекс Швигка—Парина). Считается, что депрессорный рефлекс при этом обусловлен

Рис. 25. Изменение дыхания и кровообращения собаки в ответ на внутривенное введение воздуха (по Н.С. Смирновой, 1972):

a — дыхание; *б* — центральное венозное давление; *в* — артериальное давление; *г* — давление в легочных артериях; *д* — момент введения воздуха; *е* — период времени (5 с)

раздражением рецепторов, локализирующихся в русле легочной артерии. Согласно данным А.Б. Фохта и В.К. Линдемана (1903), ваготомия, а также атропинизация животных ослабляют депрессивную реакцию, что подтверждает ее рефлекторный механизм.

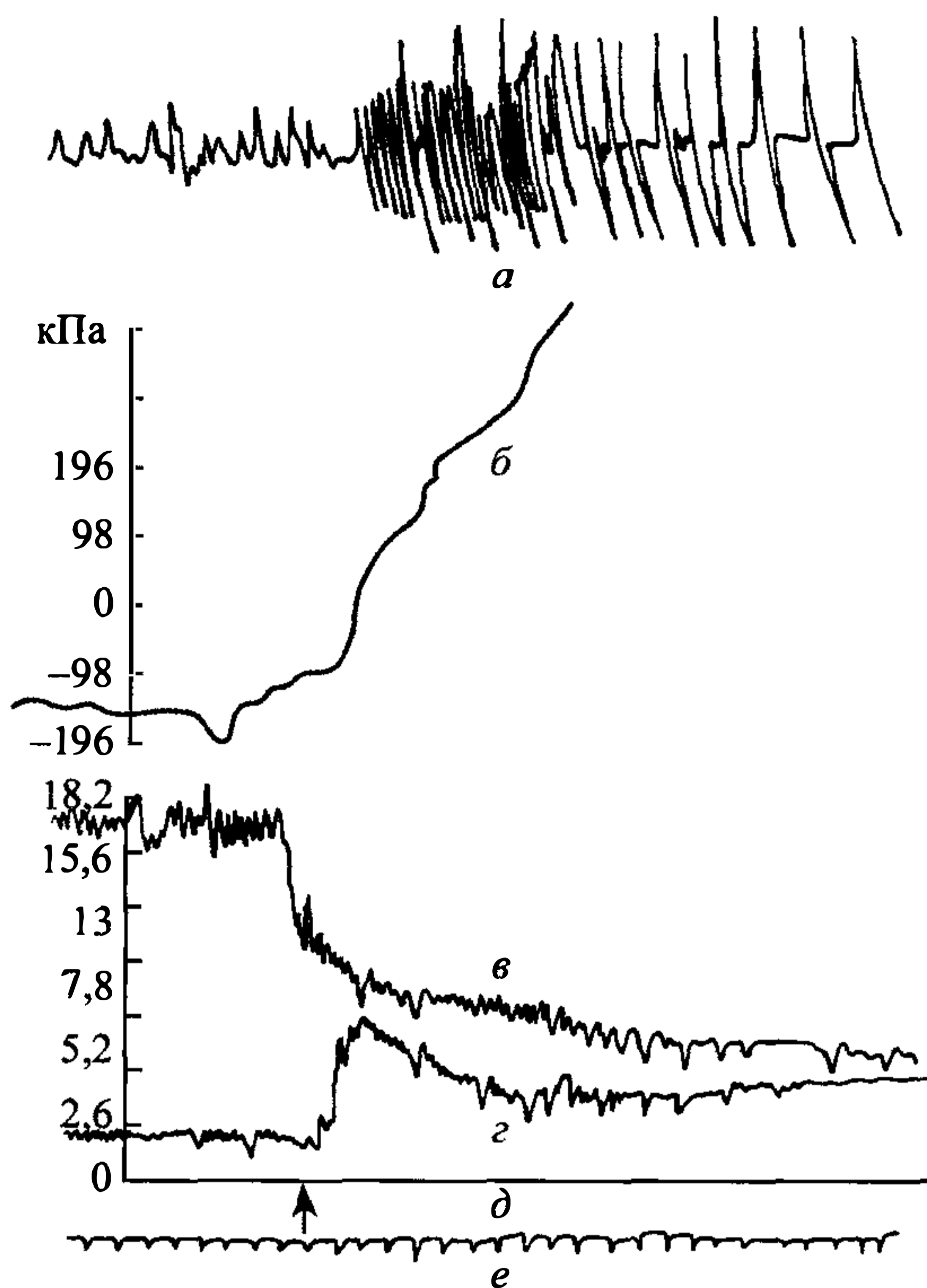
3. Определенную роль в снижении артериального давления при эмболии легочной артерии играют ослабление функции сердца в результате гипоксии миокарда, что является следствием увеличения нагрузки на правую половину сердца и резкого снижения артериального давления.

К обязательным гемодинамическим эффектам эмболии сосудов малого круга кровообращения относятся *повышение давления крови в легочной артерии* (в норме систолическое артериальное давление в ней составляет 20 мм рт. ст., диастолическое — 8 мм рт. ст.) и резкое увеличение градиента давления на участке легочная артерия—капилляры, что рассматривается как результат рефлекторного спазма легочных сосудов. Рефлекторное сужение легочных артериол необходимо для поддержания давления в легочных капиллярах ниже уровня, при котором может развиваться отек легких.

К такому же эффекту — раздражению рецепторов легочных сосудов, вследствие чего возникает их спазм, — могут привести повышение давления в легочных артериолах, механическое раздражение сосудов эмболами, замедление кровотока в участке сосуда, расположенном ниже эмбола, выделение в месте закупорки веществ (серотонина, гистамина, эндотелинов), способных вызывать сокращение гладкомышечных волокон сосудов.

В результате указанных гемодинамических нарушений резко повышается центральное венозное давление, развивается *синдром острого легочного сердца* (синдром острой правожелудочковой недостаточности), который часто является причиной смерти.

Нарушение гемодинамики в малом и большом круге кровообращения при эмболии легочной артерии приводит к изменениям вентиляционно-перфузионного соотношения в легких и, как следствие, к вторичным изменениям газового состава крови — повышению $p\text{CO}_2$, снижению $p\text{O}_2$ (см. главу XXVII “Патологическая физиология внешнего дыхания”). В качестве приспособительной реакции,



направленной на нормализацию газового состава крови, развивается одышка. Полагают, что нарушение внешнего дыхания в результате эмболии легочной артерии является рефлекторной реакцией, возникающей как из рецепторного поля малого круга кровообращения, так и вследствие раздражения рефлексогенных зон большого круга кровообращения кровью с пониженным содержанием кислорода. Экспериментально доказано, что посредством перерезки блуждающих нервов можно значительно уменьшить нарушения дыхания.

Эмболия сосудов большого круга кровообращения. Причиной эмболии сосудов большого круга кровообращения, как отмечалось выше, служат: патологические процессы (тромбоэндокардит, инфаркт миокарда), сопровождающиеся образованием тромбов на внутренней поверхности полостей левой половины сердца; тромбообразование в артериях большого круга кровообращения с последующей тромбоэмболией; газовая или жировая эмболия. Эмболы часто локализуются в венечных, средней мозговой, внутренней сонной, почечных, селезеночных, брыжеечных артериях. При других одинаковых условиях локализация эмболов определяется углом отклонения боковых ветвей сосуда, их диаметром, интенсивностью наполнения органа кровью. Значительный угол отклонения боковых ветвей относительно отрезка сосуда, размещенного выше, сравнительно большой их диаметр, гиперемия — факторы, обуславливающие локализацию эмболов.

При газовой эмболии, сопровождающей кессонную болезнь или “взрывную декомпрессию”, важным моментом локализации эмболов в сосудах головного мозга и подкожной жировой клетчатке является высокая растворимость азота в тканях, богатых липидами.

Тяжесть клинической картины определяется преимущественно двумя факторами: рефлекторным сосудистым спазмом и степенью развития коллатералей. Рефлекторный спазм, с одной стороны, может охватывать не только ближайшие, но и отдаленные сосуды, осложняя течение патологического процесса. В этом случае к местным патофизиологическим изменениям (ишемизированный участок) часто присоединяются общие, от которых больные нередко умирают. С другой стороны, состояние коллатерального кровообращения в бассейне сосуда, закупоренного эмболом, и в близлежащих тканях является фактором, предотвращающим такой тяжелый и часто необратимый процесс, как омертвление соответствующего участка ткани, который развивается в результате эмболии.

Эмболия воротной вены, хотя и наблюдается значительно реже, чем эмболия малого и большого круга кровообращения, привлекает внимание прежде всего характерным клиническим симптомокомплексом и чрезвычайно тяжелыми гемодинамическими нарушениями.

Вследствие большой вместительности портального русла закупорка эмболом главного ствола воротной вены или основных его разветвлений приводит к усиленному наполнению кровью органов брюшной полости (желудка, кишечника, селезенки) и развитию синдрома портальной гипертензии — повышению давления крови в системе воротной вены с 0,78—0,98 до 3,92—5,88 кПа (с 8—10 до 40—60 см вод. ст.). При этом развиваются патогномическая клиническая триада (асцит, расширение поверхностных вен передней брюшной стенки, увеличение селезенки) и другие изменения, обусловленные нарушением кровообращения (уменьшение притока крови к сердцу, ударного объема сердца и МОС, снижение артериального давления), дыхания (одышка, затем резкое замедление дыхания,

апноэ) и функции нервной системы (помрачение сознания, паралич дыхания). Механизм этих общих нарушений преимущественно состоит в уменьшении ОЦК вследствие скопления крови (около 90 %) в портальном русле. Такие нарушения гемодинамики часто являются непосредственной причиной смерти больных.

Вместе с тем между асцитом, расширением поверхностных вен передней брюшной стенки и спленомегалией, с одной стороны, и степенью портальной гипертензии — с другой, нет прямой связи. Иногда при высоком уровне портального давления данные симптомы отсутствуют и, наоборот, в некоторых случаях они возникают даже при незначительном повышении давления в системе воротной вены. Это наводит на мысль, что в развитии указанных клинических проявлений портальной гипертензии, в частности асцита, кроме повышения давления большую роль играют и другие факторы: нарушение обменных функций печени; задержка натрия и воды в организме, вызванная гиперпродукцией альдостерона и вазопрессина или нарушением их разрушения в печени; снижение онкотического давления плазмы крови, обусловленное гипопротеинемией; повышение проницаемости Капилляров портального русла.

НАРУШЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

В системе периферического кровообращения условно выделяют микроциркуляторное, или терминальное, сосудистое русло, которое в свою очередь, согласно делению сосудов на кровеносные и лимфатические, подразделяют на микроциркуляторное кровеносное и лимфоносное русло.

Микроциркуляторное кровеносное русло состоит из сосудов, диаметр которых не превышает 100 мкм, т. е. артериол, метартериол, капилляров, венул и артериоловеноулярных анастомозов (рис. 26). В нем осуществляется транспорт питательных веществ и кислорода в ткани и клетки, удаление из них углекислого газа и продуктов обмена азота, поддерживается равновесие притекающей и оттекающей жидкости, а также оптимальный уровень давления в периферических сосудах и тканях.

Микроциркуляторное лимфоносное русло — это начальный отдел лимфатической системы, где лимфа образуется и откуда поступает в лимфатические капилляры. Процесс образования лимфы сложный и заключается в переходе жидкости и растворенных в ней веществ, в том числе и белков, через стенку кровеносных капилляров в межклеточное пространство, распространении веществ в периваскулярной соединительной ткани, резорбции капиллярного фильтрата в кровь, резорбции белков и избытка жидкости в лимфоносные пути и т. п. На образование лимфы тратится около 20 % жидкости, профильтровавшейся из кровеносных сосудов в ткани.

Таким образом, с помощью микроциркуляции осуществляется тесное гемато- и лимфоинтерстициальное взаимодействие, направленное на поддержание



Рис. 26. Принципиальная схема микроциркуляции (по В.В. Zweifach, 1950): АВА — артериоловеноулярный анастомоз

уровня метаболизма в органах и тканях в соответствии с их нуждами, а также потребностями организма в целом.

Согласно общепринятой классификации, предложенной Е. Maggio (1965), нарушения микроциркуляции подразделяют на внутрисосудистые (связанные с изменением самих сосудов) и внесосудистые.

ВНУТРИСОСУДИСТЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Нарушение реологических свойств крови. К важнейшим внутрисосудистым нарушениям относятся нарушения реологии крови, обусловленные изменением суспензионной стабильности клеток крови и ее вязкости. С ними частично связаны нарушения свертывания крови и образование гемокоагуляционных микротромбов, а также нарушение перфузии крови через микроциркуляторное русло вследствие изменения скорости кровотока.

В нормальных условиях кровь характеризуется суспензионной стабильностью, которая обеспечивается величиной отрицательного заряда эритроцитов и тромбоцитов, определенным соотношением белковых фракций плазмы (альбумина — с одной стороны, глобулинов и фибриногена — с другой), а также достаточной скоростью кровотока. Антиадгезивные и антиагрегантные свойства тромбоцитов поддерживаются специальными механизмами, рассмотренными в главе XIV “Патологическая физиология периферического кровообращения”.

Наружная поверхность эритроцитов имеет отрицательный заряд, обусловленный сиаловыми кислотами, входящими в состав клеточных мембран. Это обеспечивает взаимоотталкивание эритроцитов и пребывание их во взвешенном состоянии. Уменьшение величины отрицательного заряда эритроцитов, причиной которого чаще всего служит абсолютное или относительное увеличение количества положительно заряженных макромолекул глобулинов и/или фибриногена и их адсорбция на поверхности эритроцитов, приводит к снижению суспензионной стабильности крови, агрегации эритроцитов и других клеток крови. Снижение скорости кровотока усиливает этот процесс. Описанный феномен получил название “сладж” (от англ. *sludge* — густая грязь, тина, ил). Основными особенностями сладжированной крови являются прилипание друг к другу эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов и повышение вязкости крови, что затрудняет ее перфузию через микрососуды. Внутрисосудистое образование агрегатов эритроцитов и других клеток крови наблюдается при: повышении проницаемости стенки капилляров для отрицательно заряженных молекул альбуминов под влиянием БАВ; перевязке сосудов; повреждении тканей; внутривенном введении высокомолекулярных веществ (декстрана, метилцеллюлозы); отравлении мышьяком, кадмием, бензолом, толуолом, анилином; при различных видах шока, олигурии, острой сосудистой недостаточности; экстракорпоральном кровообращении; гипотермии; заболеваниях, сопровождающихся повышением уровня фибриногена и глобулинов и снижением концентрации альбумина (множественная миелома, макроглобулинемия и др.) в крови.

В зависимости от характера действия сладж может быть обратимым (при наличии только агрегации эритроцитов) и необратимым. В последнем случае наблю-

дается агглютинация эритроцитов. Размеры агрегатов при сладже варьируют от 10×10 до 100×200 мкм и более.

Процесс формирования агрегатов клеток крови имеет определенную последовательность. В первые минуты после повреждения, преимущественно в капиллярах и венулах, образуются агрегаты из тромбоцитов и хиломикронов (крупные липидные частички размером $0,1-1,0$ мкм, которые содержат в основном триглицериды, поступают в кровь из лимфы кишечника и циркулируют в форме стабильной эмульсии). Они плотно фиксируются к стенке микрососудов, образуя “белый” тромб, или уносятся в другие отделы сосудистой системы к новым очагам тромбообразования.

Агрегаты эритроцитов образуются в первые часы после повреждения, сначала в венулах, а затем — в артериолах. Это обусловлено снижением скорости кровотока. Через 12—18 ч указанные нарушения прогрессируют как по выраженности проявлений, так и по распространенности. Возможно и обратное развитие процесса (деагрегация).

Патофизиологические последствия агрегации эритроцитов проявляются нарушением микроциркуляции и вызванными им изменениями метаболизма и функций органов и систем.

Нарушения микроциркуляции обусловлены:

1) частичной (парциальной) обтурацией микрососудов вследствие оседания на их внутренней оболочке агрегатов эритроцитов, которые имеют большую массу, чем отдельные эритроциты. Снижение скорости кровотока, увеличение размеров агрегатов, прилипание эритроцитов к стенке сосудов, повышение вязкости крови — факторы, ускоряющие процесс оседания агрегатных комплексов на внутренней оболочке микрососудов;

2) полной обтурацией микрососудов агрегатами тромбоцитов и эритроцитов. При этом большие агрегаты, состоящие из нескольких десятков и сотен эритроцитов, могут полностью перекрывать просвет артериол и венул. Агрегаты меньших размеров достигают более мелких сосудов, вплоть до капилляров, вызывая их эмболию;

3) резким замедлением кровотока, сепарацией (отделением) плазмы от эритроцитов, маятникообразным движением плазмы с зависшими в ней агрегатами, стазом. В связи с закупоркой терминальных артериол большим количеством агрегатов эритроцитов капилляры пропускают только плазму. При этом повреждается стенка микрососудов (набухание и десквамация эндотелия). Усиливают этот процесс кислая реакция среды, накопление местных метаболитов, БАВ (серотонин, гистамин, гепарин), поступающих в кровь в результате массовой дегрануляции тучных клеток близлежащей соединительной ткани. Возникающее вследствие этого повышение проницаемости венул и капилляров способствует выходу альбуминов и жидкости за их пределы, сгущению крови, повышению ее вязкости. Создаются условия (повреждение сосудистой стенки, агрегация тромбоцитов и их повреждение, замедление кровотока) для образования множественных гемокоагуляционных микротромбов с последующим нарастанием тяжести микроциркуляторных расстройств.

Комплекс описанных выше патофизиологических нарушений микроциркуляции на завершающем этапе развития сладжа, который характеризуется выраженными нарушениями метаболизма и функций органов и тканей, а также недостаточным уровнем трофического обеспечения, называют *капиллярно-трофической недостаточностью*.

Таким образом, сладж-феномен, возникающий вначале как местная реакция ткани на повреждение, в дальнейшем может приобрести характер системной реакции, генерализованного ответа организма. В этом заключается его общепатологическое значение.

Нарушение проницаемости обменных сосудов. Обменные сосуды, или капилляры, выполняют две основные функции: осуществление движения крови и способность пропускать в направлении кровь—ткань и обратно воду, растворенные газы, кристаллогидраты и крупномолекулярные (белковые) вещества.

Регуляция кровообращения в обменных сосудах полностью подчинена закономерностям пре- и посткапиллярного кровотока, а также местным гуморальным воздействиям.

Фильтрация воды и диффузия веществ. В норме фильтрация воды и растворенных в плазме низкомолекулярных веществ осуществляется в капиллярах, главным образом через функциональные микропоры в стенке сосудов, диаметр которых составляет около 6—8 нм. На самом деле эти поры являются межклеточными промежутками между соседними эндотелиоцитами. В капиллярах головного мозга они очень плотные и пропускают только воду, кислород и углекислый газ. В капиллярах печени поры большие и способны пропускать все компоненты плазмы. В большинстве органов поры имеют средние размеры. Каждый день через эти капиллярные поры фильтруется и поступает в ткани около 20 л жидкости. Около 18 л возвращаются из тканей в капилляры путем резорбции, а еще приблизительно 2 л — в систему кровообращения через лимфатическую систему.

Скорость фильтрации зависит от фильтрационного давления (ФД) и коэффициента фильтрации; последний показатель в разных органах отличается и определяется размером пор, их количеством, числом функционирующих капилляров и проницаемостью мембраны эндотелиоцитов для воды и других веществ.

Согласно классической теории Старлинга (1909), ФД определяется по следующей формуле:

$$\text{ФД} = (\text{ГДК} + \text{ОДТ}) - (\text{ГДТ} + \text{ОДК}),$$

где *ФД* — фильтрационное давление; *ГДК* — гидростатическое давление крови на стенку капилляра (в артериальном участке капилляра ГДК составляет около 30—35 мм рт. ст.); *ОДТ* — онкотическое давление ткани (4—7 мм рт. ст.); *ГДТ* — гидростатическое давление ткани (± 6 мм рт. ст., т. е. ~ 0 мм рт. ст.); *ОДК* — онкотическое давление крови (~ 28 мм рт. ст.). Онкотическое давление практически не изменяется в артериальном и венозном участках капилляра и зависит от концентрации белков в сыворотке крови, которая в норме составляет 60—70 г/л.

Согласно приведенной формуле, в артериальном участке капилляров эффективное ФД составляет около 10 мм рт. ст., что и определяет переход жидкости из крови в ткани.

В венозном участке капилляров и в венулах гидродинамическое давление крови снижается до 15 мм рт. ст. В результате этого ФД становится отрицательным и составляет около -7 мм рт. ст., что и обуславливает частичную резорбцию жидкости из ткани в кровь. Кроме того, резорбция части интерстициальной жидкости осуществляется лимфатическими сосудами; по ним жидкость возвращается в сосудистое русло.

Диффузия газов в капиллярах происходит за счет разницы уровней парциального давления в крови и тканях. Парциальное давление кислорода в артериаль-

ной крови составляет около 85—100 мм рт. ст., а в тканях — около 10—20 мм рт. ст. В связи с этим кислород очень активно переходит в ткани и в венозном отрезке капилляра его парциальное давление снижается до 40—50 мм рт. ст. В отличие от кислорода углекислый газ, образующийся в тканях, диффундирует в кровь, вследствие чего ткани освобождаются от его избыточного количества, а $p\text{CO}_2$ с 40 мм рт. ст. в артериальном участке капилляра повышается до 46—48 мм рт. ст. в венозном участке.

Микровезикулярный транспорт — активный транспорт макромолекул через цитоплазму эндотелиоцитов, который нуждается в затратах энергии. Открытие элементов везикул в цитоплазме эндотелиальных клеток, выяснение механизмов их образования из поверхностной оболочки, доказательность участия их в трансэндотелиальном переносе веществ связаны с именем американского исследователя G. Palade. В 1953 г. он первым описал ультраструктуру кровеносных капилляров и наличие в эндотелиоцитах везикул, функция которых заключается в трансмембранном переносе веществ. Эти микропиноцитозные везикулы способны захватывать жидкость с растворенными в ней веществами на одной стороне клетки и перемещаться в другую. Несколько таких везикул могут образовывать везикулярный канал. Тем не менее в настоящее время считается (А.К. Гайтон, Дж. Э. Холл, 2008), что в количественном отношении везикулярный транспорт в нормальных условиях функционирования клетки не имеет большого значения.

Повышение или снижение интенсивности перехода веществ через сосудистую стенку при патологии часто возникает не только вследствие изменения скорости кровотока, но и в результате истинного нарушения проницаемости капилляров, сопровождающегося нарушением структуры их стенки. В морфологическом отношении повышение проницаемости капилляров характеризуется увеличением промежутков между эндотелиоцитами вследствие их сокращения и усилением образования транспортных везикул (рис. 27), в функциональном — интенсивным переходом высокомолекулярных веществ (белков) через стенку капилляра.

В механизме повышения проницаемости капилляров при травме, ожоге, воспалении, аллергии большое значение имеют кислородное голодание тканей, ацидотический сдвиг реакции среды, накопление местных метаболитов, образование БАВ,



Рис. 27. Пути транспорта веществ через стенку капилляров
(по P.D. Sturkie, 1971)

наличие активных глобулинов плазмы крови (α -, β -глобулины), катионных белков и нейтрофильных лизосомальных ферментов гранулоцитов. При шоке различной этиологии возможно и генерализованное нарушение проницаемости капилляров.

Согласно современным представлениям, биологически активные амины (гистамин, серотонин) и их природные либераторы, а также брадикинин, факторы комплемента и эйкозаноиды (простагландины и лейкотриены) оказывают кратковременное действие на проницаемость сосудистой стенки посредством влияния на контракильные элементы эндотелия сосудов, преимущественно венул, что приводит к их округлению и увеличению межклеточных промежутков между ними. При различных патологических процессах, особенно при воспалении, вызванном слабыми повреждающими факторами (тепло, ультрафиолетовое излучение, некоторые химические вещества), эти механизмы реализуют раннюю фазу повышения проницаемости (10—60 мин). Более поздние нарушения проницаемости сосудистой стенки (от 60 мин до нескольких суток) обусловлены и усилением трансцитоза, и протеиназами, лизосомальными гидролазами, катионными белками нейтрофильных гранулоцитов, действие которых направлено на стенку капилляров (межклеточные связи эндотелия и базальную мембрану) и состоит в физико-химических изменениях (в частности деполимеризации) сложных белково-полисахаридных комплексов. При сильном повреждении тканей повышение проницаемости капилляров носит монофазный характер и обусловлено влиянием протеиназ и кининов.

При некоторых патологических процессах (феномены Шварцмана, Артюса) и заболеваниях инфекционной этиологии (корь, скарлатина, грипп и др.), в случае действия сильных повреждающих факторов (термических, ионизирующего излучения и др.) вместе с признаками повышенной проницаемости сосудов в виде интенсивного выхода макромолекулярных веществ можно наблюдать диапедез эритроцитов и даже микрокровоизлияния. Предполагается, что диапедез эритроцитов в периваскулярную ткань осуществляется пассивно через межэндотелиальные промежутки под давлением крови. Микрокровоизлияния являются следствием выраженных структурных нарушений целостности сосудистой стенки, повышающих ее ломкость.

ВНЕСОСУДИСТЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Выделяют два наиболее важных типа внесосудистых нарушений. Один из них значительно влияет на состояние микроциркуляции, служит дополнительным патогенетическим механизмом ее нарушений в условиях патологии. Прежде всего это реакция тучных клеток соединительной ткани, окружающей сосуда, на действие повреждающих факторов.

При некоторых патологических процессах (воспаление, аллергическое повреждение тканей и др.) из тучных клеток при их дегрануляции в интерстициальное пространство, окружающее микрососуды, выбрасываются БАВ и ферменты. Доказана важная роль некоторых из них в повышении противосвертывающей активности крови и изменении ее реологических свойств (гепарин), в процессах вазоконстрикции (серотонин) и вазодилатации (гистамин), изменении скорости кровотока и проницаемости сосудистой стенки (гистамин, серотонин). Как было указано выше, при действии гистамина и серотонина происходит агрегация эритроцитов и тромбоцитов.

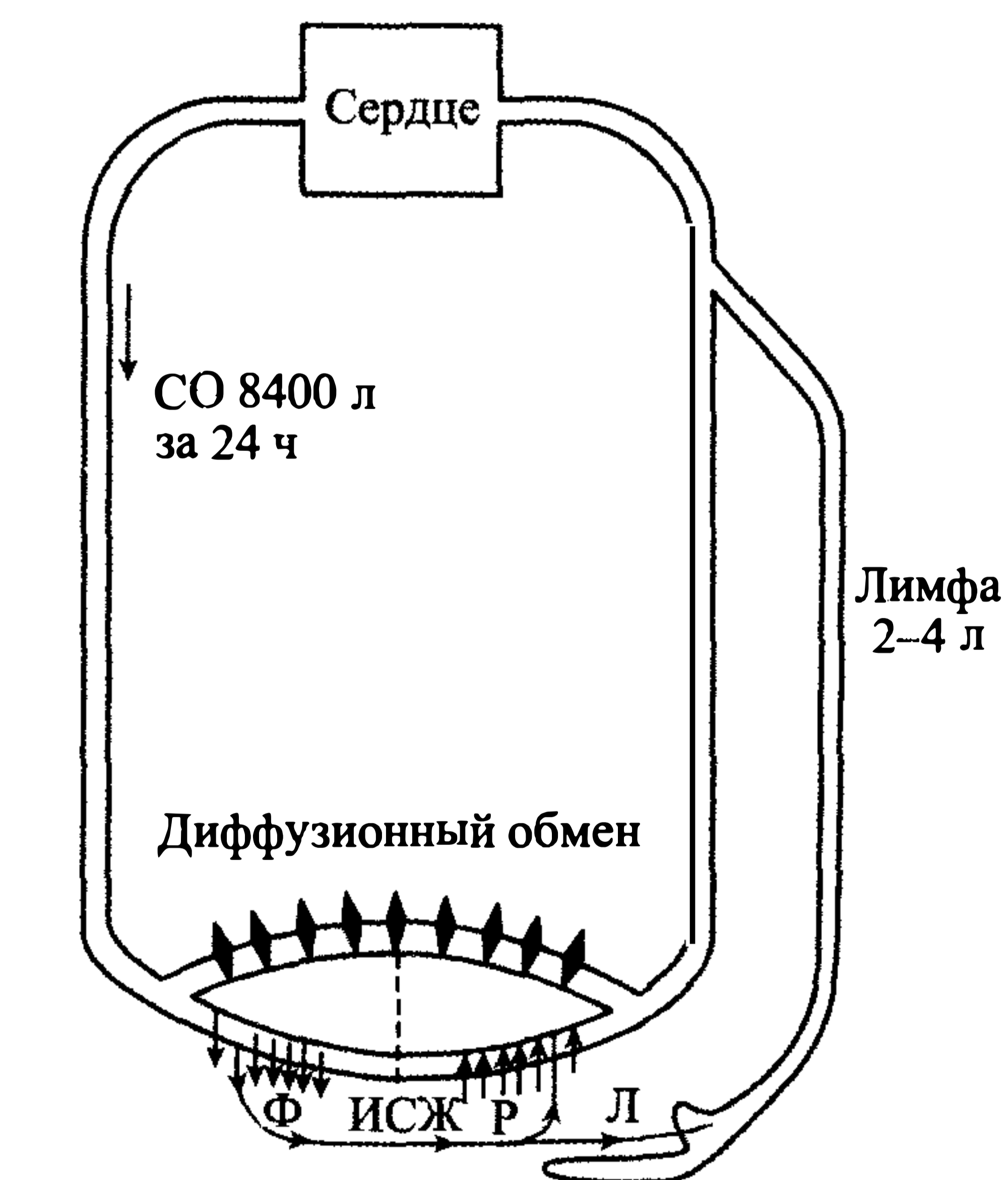
Другой тип нарушений близлежащей соединительной ткани включает изменения периваскулярного выхода интерстициальной жидкости вместе с растворенными в ней веществами, образования и транспорта лимфы. Они связаны прежде всего с нарушением фильтрации жидкости через полупроницаемую мембрану согласно теории Старлинга и изменением уровня ФД.

Усиление транссудации жидкости наблюдается при: увеличении гидродинамического давления крови на стенки микрососудов (наиболее частой причиной этого служит застой крови местного характера или вызванный общей недостаточностью кровообращения); уменьшении онкотического давления крови (основными причинами являются снижение продукции белков плазмы, прежде всего альбумина, например, при голодании, воспалительных и дистрофических изменениях в паренхиме печени, нарушениях процессов пищеварения и всасывания); значительной потере белков при обширных ожогах, энтероколите, геморрагии, лимфоррагии, а также при заболеваниях почек воспалительной и дистрофической природы. При задержке ионов натрия в организме вследствие вторичного гиперальдостеронизма (см. главу XI “Нарушение водно-электролитного обмена”) накопление жидкости в интерстициальном пространстве обусловлено не только повышенной транссудацией, но и выходом ее из внутриклеточного пространства с целью выравнивания осмотической концентрации электролитов. Интенсивная транссудация белков и межтканевой жидкости через сосудистую стенку может быть вызвана резким повышением проницаемости микрососудов под действием воспалительных факторов (мембраногенный механизм). Особенностью последнего является более высокая концентрация белков в интерстициальной жидкости (1,5—2,0 %) по сравнению с нормой (0,3—1,5 %).

Как показано на рис. 28, из 20 л фильтрата, образующегося из плазмы крови за сутки, 16—18 л резорбируется в венозной части капилляра и посткапиллярных венулах, остальной фильтрат (2—4 л) и практически все количество белков (80—200 г) расходуются на образование лимфы и возвращаются в кровь по лимфатической системе. Благодаря этому накопление жидкости в тканях не происходит.

При патологии в результате недостаточности механизмов резорбции межтканевой жидкости в кровь или уменьшения ее притока в лимфатические капилляры определенная часть жидкости задерживается в тканях, обуславливая развитие отека (см. главу XI “Нарушение водно-электролитного обмена”). Нарушение

При патологии в результате недостаточности механизмов резорбции межтканевой жидкости в кровь или уменьшения ее притока в лимфатические капилляры определенная часть жидкости задерживается в тканях, обуславливая развитие отека (см. главу XI “Нарушение водно-электролитного обмена”). Нарушение



Фильтрация	— Резорбция	— Лимфоток
Жидкость 20 л	— 16—18 л	— 2—4 л
Белок 80—200 г	— 5 г	— 75—195 г

Рис. 28. Взаимосвязь фильтрации, резорбции и лимфообразования в системе микроциркуляции (по Б. Фолкову, Э. Нилу, 1976):
СО — сердечный объем; Ф — фильтрация; Р — реабсорбция или резорбция; ИСЖ — интерстициальная жидкость; Л — лимфа

резорбции жидкости в венозной части капилляра и посткапиллярной венуле чаще всего является результатом повышения тканевого коллоидно-осмотического (онкотического) давления и в меньшей степени обусловлено изменениями других параметров уравнения Старлинга. Кроме рассмотренного выше мембраногенного механизма к повышению онкотического давления могут привести задержка белков в интерстиции вследствие нарушения их транспорта в лимфатическую систему, а также расщепление крупных белковых молекул на более мелкие под действием протеолитических ферментов макрофагального и нейтрофильного происхождения, которые высвобождаются из лейкоцитов при воспалении.

В конечном итоге, регионарные особенности строения периваскулярной соединительной ткани, различные пространственные соотношения специализированных клеток и микрососудов могут значительно влиять на транспорт веществ, в том числе и белков, через интерстиций. Допускается, что коллагеновые волокна играют роль своеобразных фибропроводов в осуществлении транспорта веществ через интерстиций по направлению к специализированным клеткам и лимфатическим капиллярам, с одной стороны, и к посткапиллярным венулам — с другой.

Очевидно, что в условиях патологии при повреждении тканей, для которого характерны дезорганизация волокнистых структур и нерегулируемое их новообразование, нарушение нормальных путей перикапиллярного и интерстициального транспорта веществ и интенсивности резорбции интерстициальной жидкости в целом может приобретать более выраженный характер.

Описанные выше механизмы нарушения трансудации и резорбции межтканевой жидкости были положены в основу современных представлений о недостаточности лимфатической системы и ее классификации.

Недостаточность лимфатической системы (лимфообращения) — состояние, при котором лимфатические сосуды не выполняют свою основную функцию: осуществление постоянного и эффективного дренажа интерстиция. Согласно классификации И. Русняк, М. Фелди и Д. Сабо (1957) различают следующие формы недостаточности лимфообращения:

1) *механическая недостаточность*, при которой движение лимфы затруднено в связи с наличием органических (сдавление опухолью, рубцом, экстирпация лимфатических узлов и сосудов, облитерация лимфатических сосудов при их воспалении, тромбозе и др.) или функциональных (повышение давления в магистральных венах, спазм лимфатических сосудов, недостаточность клапанов лимфатических сосудов, прекращение мышечных сокращений — “акинетическая недостаточность”) причин;

2) *динамическая недостаточность*: объем трансудации межтканевой жидкости превышает возможность лимфатической системы обеспечивать эффективный дренаж интерстициальной ткани;

3) *резорбционная недостаточность*, обусловленная структурными изменениями основного вещества, накоплением белков и отложением их патологических видов в интерстициальной ткани и др.

К основным клиническим и патофизиологическим проявлениям недостаточности лимфообращения в острой стадии относятся отек, накопление белков и продуктов их распада в интерстициальной ткани с последующим развитием фиброза и склероза — в хронической стадии.

ВОСПАЛЕНИЕ

Воспаление — типический патологический процесс, который развивается в органах и тканях в ответ на их повреждение и служит для изоляции, обезвреживания и удаления как патологического фактора, так и некротизированных клеток и тканей, с дальнейшим замещением соединительной тканью образовавшегося дефекта.

Это преимущественно местный процесс, основная задача которого — создать барьер между повреждающим фактором вместе с образующимися медиаторами воспаления и общим кровообращением. Нарушение данного барьера может стать причиной септического или асептического шока.

Местный характер воспалительного процесса был отмечен шотландским хирургом Д. Хантером еще в 1793 г. Этот “классик” хирургии вполне справедливо утверждал, что воспаление — не болезнь, а неспецифическая защитная реакция, которая может быть только “*into the organ*”, а не “*of an organ*”, т. е. невозможно воспаление всего органа. Тем более, “*не существует воспаления всего организма*” (Ф.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов, 2001).

Местные признаки воспаления:

- покраснение (*rubor*);
- повышение местной температуры (*calor*);
- боль (*dolor*);
- припухлость (*tumor*);
- нарушение функции органа (*functio laesa*).

Считается, что первые четыре кардинальных признака были описаны римским писателем и ученым К. Цельсом (30 г. до н. э. — 38 г. н. э.), а последний пятый — римским врачом К. Галеном (130—200 гг. н. э.; рис. 29).

При нормальном течении процесса из воспалительного очага в кровь поступает незначительная часть медиаторов, что проявляется такими *системными реакциями*, как нейтрофилез, лихорадка, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), синтез печенью острофазных белков. При этом реакция организма на местное повреждение не вызывает значительных системных нарушений, поскольку действие медиаторов воспаления на системном уровне блокируется повышенной продукцией глюкокортикоидов и адреналина.

При множественных, распространенных и интенсивных воспалительных процессах **общие признаки воспаления** могут быть достаточно выраженными и сопровождаться истощением организма, что позволяет называть такое явление *синдромом системного действия медиаторов воспаления*, или **синдромом системного воспалительного ответа** (ССВО, systemic inflammatory response syndrome, SIRS), но не “системным воспалением”. В этом случае может сформироваться другой патологический процесс — шок.

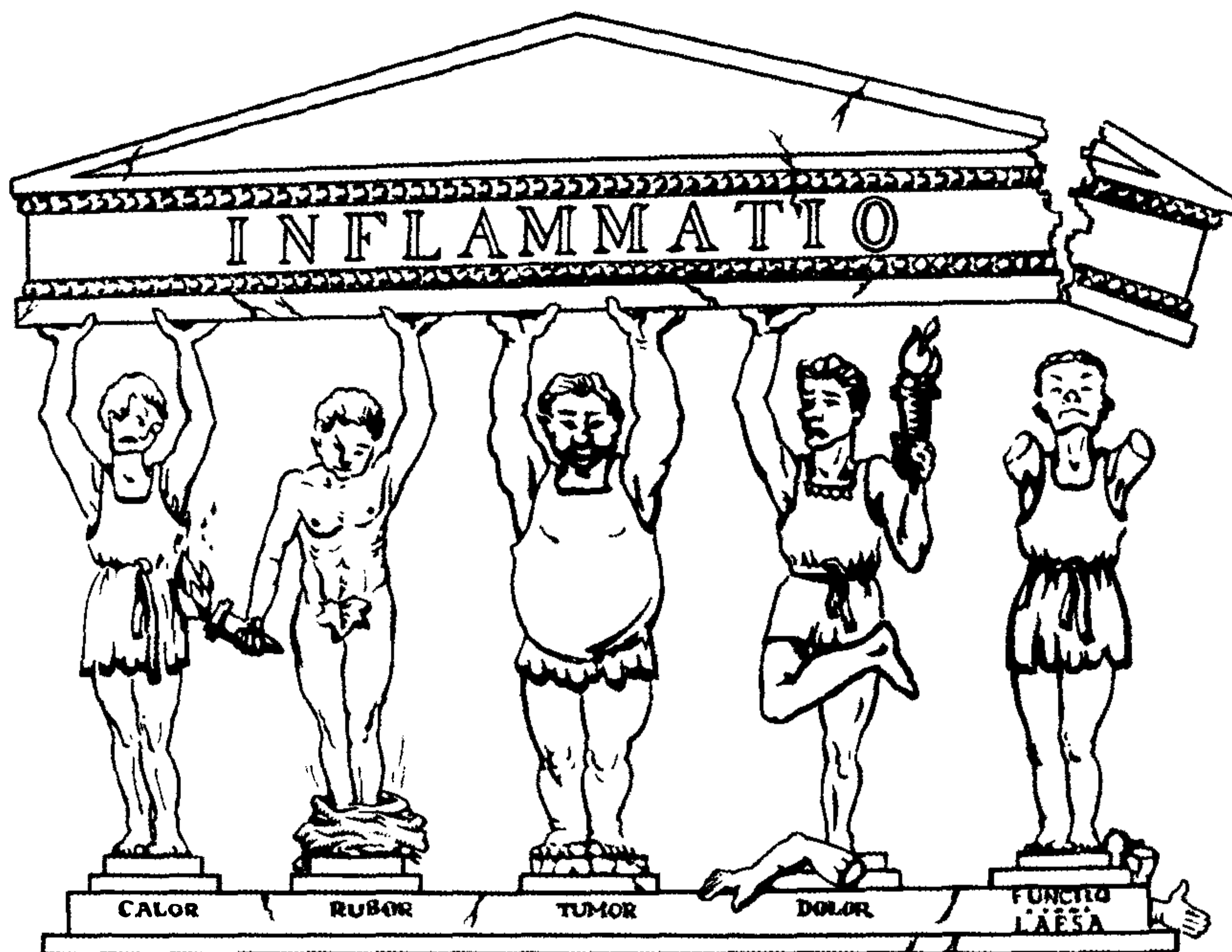


Рис. 29. Кардинальные признаки воспаления по Цельсу и Галену

Воспаление представляет собой филогенетически древний процесс, который в течение эволюции усложнялся одновременно с усложнением организации живых систем; у высших млекопитающих и человека он приобрел признаки многогранного и комплексного явления. Однако всегда можно определить две составляющие патологического процесса: первая — это экзогенное и эндогенное повреждение клеток, тканей или органов, т. е. *собственно патологическое*, вторая — мобилизация защитных механизмов, направленных на борьбу как с патогенным фактором, так и с разрушительными последствиями защитных реакций, т. е. *физиологическое*.

Воспаление является одним из наиболее распространенных патологических процессов, лежащих в основе патогенеза более 80 % всех болезней, с которыми приходится сталкиваться врачам различных специальностей. Поэтому очень важно, чтобы знания, опыт и умение врача позволили ему распознать среди разнообразных симптомов, наблюдаемых во время воспаления, собственно патологическое и отличить его от защитного, чтобы соответствующим образом и своевременно вмешаться в течение болезни.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ

Воспаление является важной проблемой и предметом изучения всех областей медицины. Отличие заключается лишь в методах исследования. Например, врач-терапевт наблюдает течение воспаления легких (пневмония) у кровати больного, патологоанатом — при вскрытии трупа, а патофизиолог — в эксперименте на животных.

Ученик Р. Вирхова Ю. Конгейм (1867) впервые изучил в эксперименте на лягушке кровообращение в брыжейке при воспалении, установив все его стадии от гиперемии до стаза. Он также описал процесс эмиграции лейкоцитов через сосудистую стенку. Его экспериментальная модель широко используется и в настоящее время на практических занятиях со студентами (опыт Конгейма) и в научных исследованиях.

Дальнейшее изучение роли сосудистой реакции при воспалении было осуществлено Э.Л. Кларком и Э.Р. Кларком (на ухе кролика, 1920), Г. Селье (на защечных мешках хомяка), О.М. Чернухом (на брыжейке крыс, 1975); В. Менкин в 1948 г. определил биохимические изменения в очаге воспаления.

Особое значение для понимания биологической роли воспаления имели эксперименты И.И. Мечникова на личинке морской звезды (1883). В этих исследованиях, а также при дальнейшем изучении воспаления у животных, находящихся на разных уровнях эволюционного развития, была доказана роль фагоцитов как одного из основных элементов защитной реакции организма в ответ на вторжение флогогенных провоспалительных факторов. На основании результатов наблюдений была создана теория воспаления, которая вошла в науку под названием сравнительно-патологической, или эволюционной. Со временем патологи стали широко использовать эволюционный принцип в экспериментальном моделировании, исходя из того, что патологические проявления у низших животных, представляя собой простейшие и первобытные условия, открывают путь к пониманию сложных патологических процессов.

С того времени получено множество новых данных, позволяющих глубже понять процессы, происходящие при возникновении и развитии воспаления. Почти ежегодно появляются новые факты, уточняющие и дополняющие эту сложную и разнообразную картину.

ЭТИОЛОГИЯ

Факторы, вызывающие повреждение и воспаление, называются **флогогенными** (от греч. *φλοξ* — пламя, *γεννάω* — рождающий). Такими могут быть любые факторы, которые по своей силе и продолжительности действия превосходят адаптационные возможности тканей и могут вызвать их повреждение.

Все флогогенные факторы принято подразделять на **внешние** (экзогенные) и **внутренние** (эндогенные). К внешним относятся *биологические факторы*: микроорганизмы (бактерии, вирусы, простейшие, спирохеты, риккетсии, грибы), животные организмы (черви, клещи, насекомые), эндо- и экзотоксины, яд змей и насекомых; *химические вещества* (кислоты, щелочи, боевые отравляющие вещества, ксенобиотики и т. п.); *физические факторы* (механическое, термическое, электрическое воздействие, ионизирующее и ультрафиолетовое излучение). Причиной повреждения клеток может быть и гипоксия, которая посредством белка NF-1 α индуцирует воспалительный ответ.

К **внутренним факторам** воспаления относятся те, которые возникают в самом организме в результате другого заболевания. Например, воспаление может развиваться как реакция на опухоль, камни желчных протоков или мочевых путей, образовавшийся в сосудах тромб. Причиной воспаления могут стать комплексы антиген—антитело—комплемент, если они фиксируются в каком-либо органе.

ПАТОГЕНЕЗ

Механизмы воспаления включают альтерацию, выработку, высвобождение и активацию БАВ — медиаторов воспаления, нарушение местного кровообращения, повышение проницаемости сосудистой стенки, экссудацию, эмиграцию лейкоцитов, фагоцитоз, пролиферацию и репарацию.

Основные компоненты, принимающие участие в воспалительном процессе:

— кровеносные сосуды (отсутствие сосудов в роговице, стекловидном теле, клапанах сердца, хряще делает невозможным развитие воспаления до тех пор, пока туда не вратятся сосуды);

— лейкоциты;

— медиаторы.

Классические стадии воспаления. Различают такие стадии воспаления:

I. *Альтерация:*

а) первичная — вызывается повреждающим фактором;

б) вторичная — обуславливается медиаторами воспаления.

II. *Экссудация и эмиграция.*

III. *Пролиферация и репарация.*

Следует отметить, что эти стадии воспаления, принятые в классической патологии, являются несколько упрощенными, поскольку экссудация и эмиграция начинаются с первых минут первичной альтерации, а вторичная альтерация набирает мощь лишь после проникновения в очаг воспаления лейкоцитов. Кроме того, при воспалении одновременно с альтерацией, экссудацией и эмиграцией изменяются сосудистые реакции микроциркуляторного русла, последовательно образуются и исчезают про- и противовоспалительные медиаторы (рис. 30).

Полная последовательность развития основных событий при воспалении приведена на схеме 8:

- первичная альтерация, т. е. повреждение тканей, в первую очередь мембран клеток, при действии на них флогогенного агента, с одновременным выбросом медиаторов воспаления (метаболиты и БАВ) поврежденными клетками, макрофагами и тучными клетками;

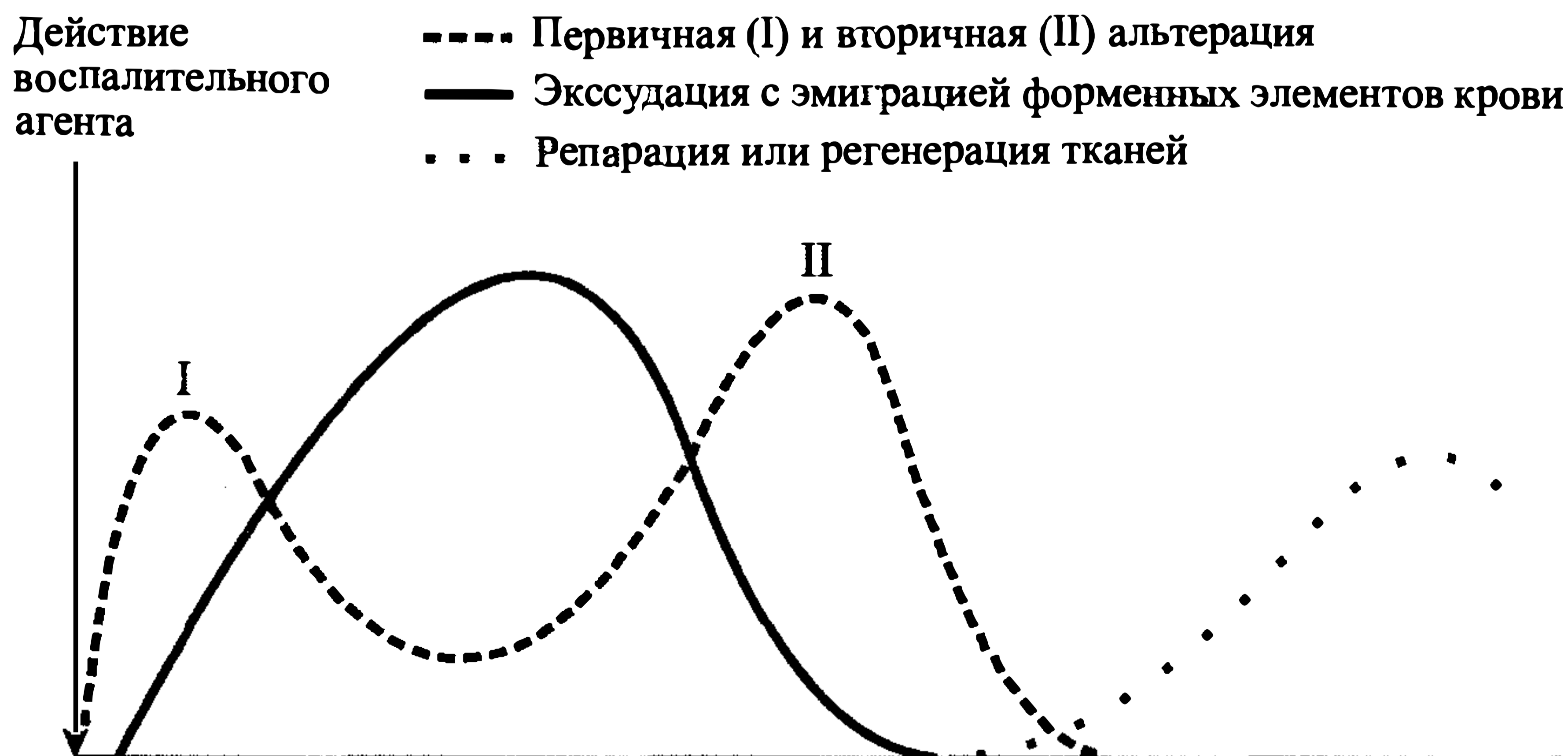


Рис. 30. Основные стадии воспаления



Схема 8. Патогенез воспаления. Последовательность изменений в очаге воспаления

- кратковременный спазм артериол, активация гликолиза, развитие внутри- и межклеточного местного ацидоза, активация лизосомальных ферментов — начало вторичной альтерации; образование новых медиаторов воспаления, артериальная гиперемия;
- дальнейшее развитие нарушений микроциркуляции (венозная гиперемия, стаз), повышение проницаемости сосудистой стенки, экссудация и эмиграция нейтрофилов;
- усиление вторичной альтерации за счет разрушения клеток и макромолекул активными кислородными радикалами, лизосомальными ферментами, катионными белками, лактоферрином и лизоцимом, которые выбрасываются нейтрофилами;

- развитие гиперонкии в очаге воспаления с усилением экссудации и нормализацией рН;
- эмиграция моноцитов-макрофагов, а затем и лимфоцитов; очищение очага воспаления, нейтрализация и обезвреживание БАВ, стимулирующих воспалительный процесс; усиление выработки противовоспалительных медиаторов;
- пролиферация фибробластов, эндотелиальных, гладкомышечных, эпидермальных клеток в результате уменьшения количества кейлонов, устранения контактного торможения, повышения продукции факторов роста макрофагами;
- замещение дефекта тканей (репарация) посредством регенерации и фиброплазии.

Альтерация

Первичная альтерация. Воспаление всегда начинается с повреждения ткани. Под действием повреждающего фактора в клетках возникают обратимые и необратимые функциональные, метаболические и структурные изменения, проявления которых зависят от характера и силы повреждения, вида клеток, степени их зрелости и др. По собственным закономерностям развивается первичное повреждение внеклеточных структур в очаге воспаления.

Таким образом, вследствие первичной альтерации в ткани образуются продукты повреждения и разрушения клеток и межклеточных структур. Это продукты первичной альтерации, которые активируют имеющиеся БАВ и выработку новых.

Вторичная альтерация. Важное значение в развитии вторичной альтерации имеет активация лизосомальных ферментов всех клеток в условиях местного ацидоза, который является следствием активации гликолиза. Тем не менее главными эффекторами вторичной альтерации служат лизосомальные ферменты и активные кислородные радикалы (АКР) лейкоцитов, эмигрирующих в очаг воспаления. Они разрушают возбудитель воспаления биологического происхождения и продукты первичной альтерации. Именно в этом заключается их защитное значение. Однако лизосомальные ферменты и АКР также разрушают неповрежденные клетки и структуры собственного организма. Следовательно, первичная альтерация — это повреждение, причиненное извне, а вторичная альтерация — это самоповреждение.

Повреждение клеток прежде всего вызывает нарушение структуры и функций клеточной мембраны, митохондрий и структур, имеющих отношение к синтезу и упаковке протеинов и ДНК.

Молекулярные механизмы альтерации клеток. Повреждение клеточной мембраны обуславливает выход из клеток ионов калия и поступление в них ионов натрия и кальция, которое происходит по градиенту их концентрации. При этом одна молекула K^+ гидратируется 10 молекулами воды, а одна молекула Na^+ — 14 молекулами воды. Повышение концентрации Na^+ в клетках обуславливает накопление внутриклеточной воды, что приводит к их *набуханию*. Кроме того, *свободные ионы кальция активируют мембранные фосфолипазы и цитозольные протеиназы*, которые разрушают мембраны, ферменты и структурные белки.

Выкачивание ионов натрия и кальция из клеток с одновременным закачиванием ионов калия зависит от работы Na^+,K^+ -АТФазы и Ca^{2+} -АТФазы, нуждающихся в энергии АТФ, синтез которой обеспечивается окислительным фосфорилированием в митохондриях или анаэробным гликолизом. При повреждении ми-

тохондрий нарушается митохондриальный синтез АТФ, зависящий от создания в процессе аэробного митохондриального окисления высокой концентрации ионов водорода в межмембранном пространстве митохондрий. Этот градиент концентрации является движущей силой активации АТФ-синтетазы при перемещении с ее помощью ионов водорода в матрикс митохондрий. Действие повреждающих факторов на мембраны митохондрий приводит к формированию высокопроводящих регулируемых белковых каналов — *митохондриальных пор* (mitochondrial permeability transition pore). Открытие таких каналов обуславливает выход H^+ из межмембранного пространства без участия АТФ-синтетазы, потерю водородного градиента, разобщение окисления и фосфорилирования и угнетение синтеза АТФ в митохондриях. Вследствие этого *активируется гликолиз*, который полностью не обеспечивает потребность клетки в АТФ, но способствует накоплению молочной кислоты в цитозоле. *Развивается местный ацидоз*. При снижении рН инактивируется большинство клеточных ферментов, но *активируются гидролитические ферменты*, которые высвобождаются из лизосом при повреждении их мембран, вызывая вторичную альтерацию, аутолиз и некроз клеток.

Вторичная альтерация особенно усиливается под влиянием медиаторов, которые активируются или образуются и секретируются в межклеточное пространство нейтрофилами, эозинофилами и макрофагами (см. табл. 11 и рис. 15).

Нарушение целостности клеточной мембраны, снижение активности Ca^{2+} -АТФазы, повреждение митохондрий и эндоплазматической сети, которые являются внутриклеточными депо кальция, служат причиной значительного *увеличения концентрации свободного Ca^{2+} в цитозоле клеток*. Это заставляет тратить энергию митохондриального окисления на транспорт кальция, а не на создание водородного градиента, что также нарушает сопряжение окисления и фосфорилирования и, как следствие, еще больше угнетает синтез АТФ.

Избыток цитозольного Ca^{2+} активирует энзимы: мембранные фосфолипазы, вызывающие повреждение мембран и увеличение продукции эйкозаноидов; протеиназы, в том числе и каспазы, разрушающие белки цитоскелета, мембран и ядра; эндонуклеазы, которые фрагментируют ДНК и запускают апоптоз. Кроме того, открытие “митохондриальной поры” обуславливает выход из митохондрий в цитозоль цитохрома С и некоторых других митохондриальных белков, которые вместе с цитоплазматическими белками, в частности активирующим апоптоз фактором 1 (apoptosis activation factor 1, АРАФ-1), активируют каспазу-9. Посредством активации других прокаспаз это в конечном итоге приводит к расщеплению ДНК эндонуклеазами и апоптотической гибели клетки.

Длительный дефицит кислорода, глюкозы и АТФ вызывает отслоение рибосом от эндоплазматической сети с нарушением синтеза протеинов. Белки при этом могут неправильно упаковываться, что повреждает клетку (unfolded protein response) и может вызвать ее гибель.

АКР продуцируются в нормальных клетках в процессе митохондриального дыхания и обезвреживаются компонентами антиоксидантной системы. Когда их продукция значительно увеличивается (при радиационных и некоторых химических поражениях или в результате недостаточной активности антиоксидантных систем в условиях дефицита АТФ при ишемии и повреждении, а также при синдроме ишемии-реперфузии), происходит накопление свободных радикалов и реализуется их разрушительное влияние на клетки. Особенно большие количества наиболее агрессивных АКР образуются активированными при фагоцитозе нейтрофилами и макрофагами.

В процессе фагоцитоза происходят быстрое формирование в мембране фагосомы многокомпонентной НАДФ-Н-оксидазы из мембранных и цитозольных белков и ее активация. Активированная объектом фагоцитоза фагоцитарная оксидаза переносит электроны на кислород, отбирая их у восстановленных молекул. Такими молекулами являются прежде всего НАДФ-Н, которые окисляются до НАДФ, а дефицит НАДФ-Н компенсируется за счет окисления глюкозы в пентозном шунте. При этом O_2 восстанавливается до первого из АКР — супероксидного анион-радикала ($O_2^{\cdot-}$). Процесс образования АКР повышает потребление лейкоцитами кислорода почти в 10 раз. Этот процесс получил название “*респираторный взрыв*”.

В результате спонтанной дисмутации супероксидные радикалы превращаются в пероксид водорода (H_2O_2), который не оказывает выраженное киллерное действие. Тем не менее при наличии восстановленных форм металлов с переменной валентностью, например Fe^{2+} или Cu^{2+} , пероксид водорода превращается в очень агрессивный гидроксильный радикал (реакция Фентона: $H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+} + \cdot OH + OH^-$). Причем восстановление окисленных форм железа или меди до Fe^{2+}/Cu^{2+} ускоряется под воздействием супероксидных радикалов.

Кроме того, нейтрофилы содержат фермент миелопероксидазу, которая при наличии галоидов, например Cl^- , превращает пероксид водорода в гипохлорит-радикал ($H_2O_2 + Cl^- \rightarrow OCl\cdot + H_2O$), обладающий очень мощным бактерицидным действием. Агрессивность гипохлорита, который разрушает сульфгидрильные группы микробных ферментов и пептидные элементы клеточных мембран, настолько велика, что при его образовании происходит гибель и самого нейтрофила.

Оксид азота, который в большом количестве образуется в активированных макрофагах с помощью iNOS и оказывает умеренное бактерицидное действие, под влиянием супероксид-аниона превращается в высокоактивный свободный радикал — пероксинитрит ($ONOO\cdot$).

Перечисленные выше высокоактивные соединения обуславливают пероксидное окисление мембранных липидов, белков, нуклеиновых кислот и повреждают соответствующие структуры микроорганизмов и собственных клеток, построенные из этих веществ. Очень легко окисляются ненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав клеточных мембран. Под влиянием АКР липиды (LH) образуют липидные радикалы ($L\cdot$), которые при наличии кислорода превращаются в липопероксиды ($LO_2\cdot$), гидропероксиды липидов (LOOH), новые липидные радикалы ($L\cdot$), а при наличии Fe^{2+} или Cu^{2+} — в АКР липидов ($LO\cdot$), т. е. эта реакция приобретает разветвленный цепной характер. В такой ситуации фагоцит и сам подвергается агрессивному влиянию указанных веществ. Нейтрофилы при этом гибнут, но моноциты-макрофаги выживают, так как имеют мощный антиоксидантный механизм, благодаря которому не происходит чрезмерное накопление активных форм кислорода вне фаголизосомы.

Опосредованное лейкоцитами повреждение нормальных клеток и межклеточного матрикса, представляющего основу вторичной альтерации, может значительно превышать повреждение тканей, вызванное флогогенным агентом. Механизмы вторичной альтерации создавались в процессе филогенеза для обезвреживания инфекционных факторов. Тем не менее большинство данных механизмов не являются специфическими, поэтому часто обуславливают значительное разрушение собственных тканей, даже в том случае, если первичное повреждение было асептическим.

Клетки и медиаторы воспаления

Клетки, функции которых активируются при воспалении, подразделяют на две группы по месту их пребывания на момент воздействия повреждающего агента: первая — дендритные клетки, макрофаги и тучные клетки, которые содержатся в тканях постоянно (клетки-резиденты), вторая — другие клетки, поступающие в зону воспаления извне (клетки-эмигранты). К ним относятся гранулоциты (нейтрофильные, эозинофильные), моноциты и лимфоциты.

Дендритные клетки вместе с *моноцитами-макрофагами* относятся к антигенпредставляющим, или антигенпрезентирующим, клеткам (АПК), которые способны представлять Т-хелперам на своей цитоплазматической мембране инородные процессированные антигены вместе с молекулами ГКГС II класса. Благодаря наличию разветвленных отростков они образуют важную систему защиты в поверхностных структурах организма (кожа и слизистые оболочки) и органах (лимфатические узлы, селезенка, легкие), расположенных на путях наиболее возможного проникновения флорогенов. Кроме того, активированные АПК продуцируют специфические сигналы — “угрозы”. К этой группе относятся провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ФНО- β и γ -ИФ, различные хемокины и др. Роль ИЛ-1 особенно важна. Под его влиянием Т-лимфоциты-хелперы 1-го типа в момент презентации антигена начинают продуцировать ИЛ-2, который активирует пролиферацию и дифференциацию Т-лимфоцитов-киллеров, а также функцию моноцитов-макрофагов и натуральных киллеров.

Макрофаги. “Классически активированные” в начале воспалительного процесса инфекционными факторами и Т-хелперами 1-го типа макрофаги синтезируют ИЛ-1. Он находит свои мишени — клетки мышечной, костной, нервной тканей, синовиоциты, гепатоциты, лимфоциты. На мембранах этих клеток имеются специфические рецепторы для ИЛ-1. Действие ИЛ-1 стимулирующее и универсальное, т. е. проявляется при любой болезни воспалительной этиологии (инфекционной или неинфекционной), причем на ранних ее этапах. Есть основания считать, что ранние симптомы болезни (головная боль, боль в мышцах и суставах, сонливость, лихорадка, лейкоцитоз, повышение уровня белков, в том числе и иммуноглобулинов) объясняются именно действием ИЛ-1 (рис. 31).

Роль указанных макрофагов не ограничивается продукцией ИЛ-1. Они также синтезируют более 100 биологически активных провоспалительных цитокинов, фосфолипаз, протеиназ, лизосомальных гидролаз, факторов комплемента, эйкозаноидов, активных кислородных радикалов, в том числе NO, и др. Основная функция этих макрофагов — фагоцитоз собственных клеток, инфицированных бактериями, вирусами, простейшими, грибами, и погибших клеток, в том числе нейтрофилов.

“Альтернативно активированные” Т-хелперами 2-го типа макрофаги синтезируют противовоспалительные цитокины, ингибиторы протеиназ, антифосфолипазы, антиоксиданты, ингибиторы комплемента, биогенных аминов, кининов, фибринолиза, факторы роста и компоненты внеклеточного матрикса. Такое изменение функции моноцитов-макрофагов происходит лишь после обезвреживания флорогенного фактора, его переваривания и преобразования антигена в растворимую форму.

Рис. 31. Интерлейкин-1 и его мишени.

В центре рисунка расположен макрофаг, который после активации (например, микробным токсином) начинает вырабатывать ИЛ-1. Последний воздействует на свои мишени — клетки костного мозга, печени, гипоталамуса, лимфоциты, фибробласты и др.

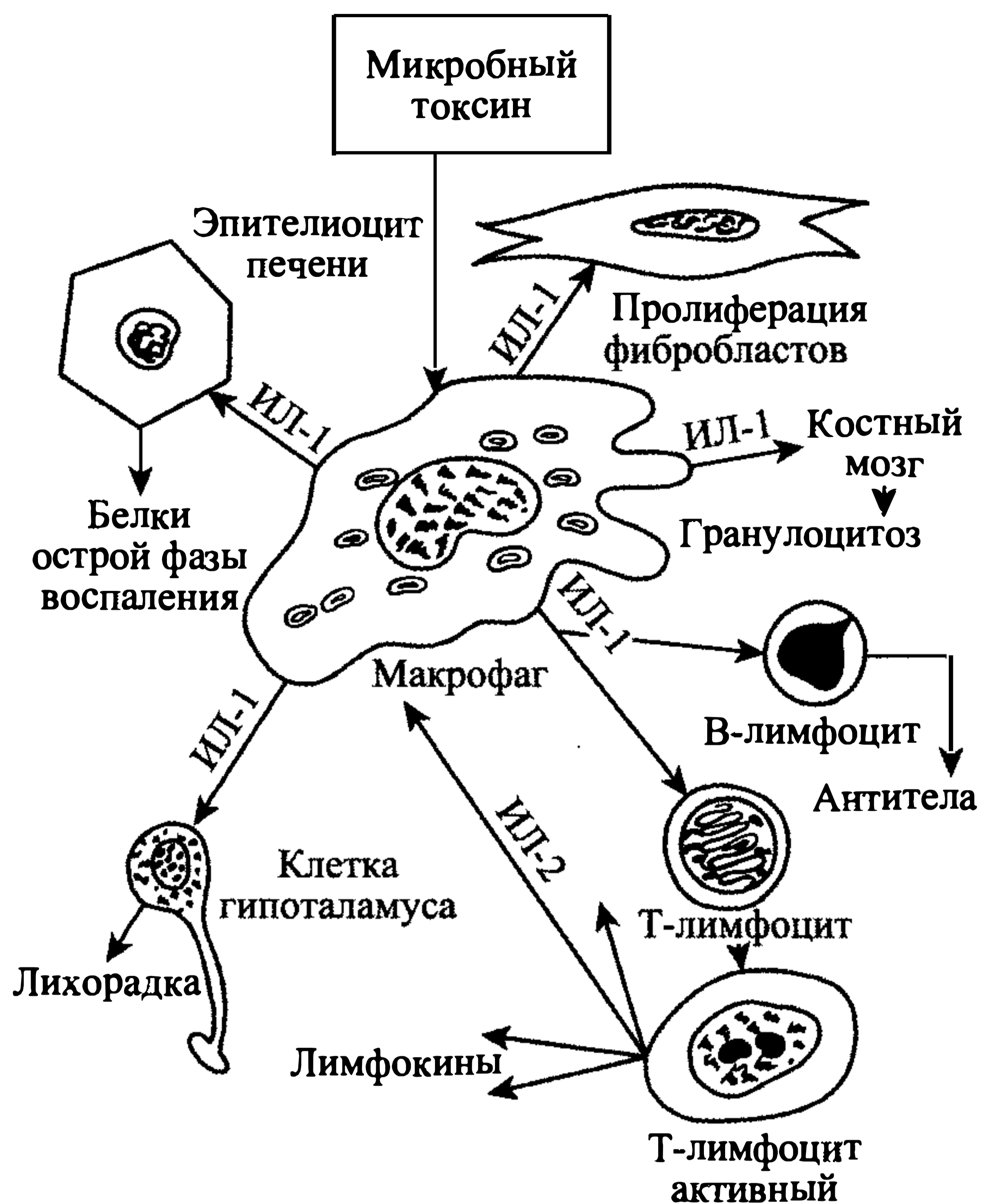
Тучные клетки (тканевые базофилы, мастоциты, лаброциты) после повреждения выбрасывают гистамин, гепарин и лейкотриен D_4 , факторы хемотаксиса нейтрофилов (ФХН) и эозинофилов (ФХЭ), фактор активации тромбоцитов (ФАТ), которые содержатся в их гранулах. Гистамин и гепарин прежде всего действуют на сосуды (гиперемия). Лейкотриен D_4 является хемоаттрактантом, а также вызывает спазм неисчерченных мышц бронхиол и кишечника.

Нейтрофильные гранулоциты.

Основная функция этих клеток — фагоцитоз грамотрицательных бактерий и некоторых грибов (гноеродная микрофлора). Попав в кровь из костного мозга, они под влиянием хемоаттрактантов мигрируют из сосудов и в большом количестве скапливаются в очаге воспаления. Размножение клеток, миграция, участие в фагоцитозе регулируются БАВ, для которых на поверхностной мембране нейтрофилов существуют специфические рецепторы.

В цитоплазме нейтрофильных гранулоцитов есть два типа гранул: первичные азурофильные (больших размеров) — обычные лизосомы, в состав которых входят кислые гидролазы, лизоцим, миелопероксидаза. Вторичные (специфические) гранулы более мелкие, а главное — они содержат другой набор веществ (ферментативных и неферментативных), щелочную фосфатазу, лизоцим и неферментативные (катионные) белки. Гликопротеид лактоферрин является хелатором железа (связывает 2 моль железа на 1 моль белка), отбирая у бактерий важное для их жизнедеятельности железо. Вместе с тем, снижение благодаря лактоферрину концентрации Fe^{2+} тормозит образование гидроксильного радикала в реакции Фентона, что уменьшает повреждение собственных тканей. Мощнейшим бактерицидным фактором нейтрофилов служат активные кислородные радикалы, особенно гипохлорит, образующийся под влиянием миелопероксидазы.

Эозинофильные гранулоциты. Их роль в воспалении определяется способностью адсорбировать и разрушать свободный гистамин с помощью гидролитического энзима гистаминазы и обезвреживать лейкотриены арилсульфатазой-В. Антихимотрипсин- α_1 ингибирует сериновые протеиназы. Важную роль играют эозинофильные цитотоксические белки (основной белок эозинофилов и катионный



белок эозинофилов), которые способны повреждать гельминты и их личинки и нейтрализовать гепарин. Миграция и активация эозинофильных гранулоцитов происходят под действием фрагментов (C5a) и компонентов (C5, C6, C7) компонента, пептидов тучных клеток, лейкотриенов и веществ, вырабатываемых гельминтами.

Тромбоциты. Роль тромбоцитов в процессе воспаления заключается большей частью в том, что они принимают непосредственное участие в процессах микроциркуляции. Очевидно, это наиболее постоянные и универсальные клетки воспаления. В них содержатся вещества, влияющие на проницаемость сосудистой стенки, ее тонус и адгезивные свойства, на рост и размножение клеток, а главное — на способность крови свертываться.

Лимфоциты принимают участие в любом воспалении, особенно иммунной этиологии. Иммунный ответ, как и эффекторная фаза иммунных реакций, регулируется растворимыми медиаторами (интерлейкинами). Основными продуцентами интерлейкинов являются Т-лимфоциты, моноциты и тканевые макрофаги.

Фибробласты пролиферируют и активируются в последней стадии воспаления, накапливаясь в очаге воспаления, где они синтезируют коллаген, эластин и гликозаминогликаны. Обобщенные данные о клетках воспаления приведены в табл. 11.

Таблица 11. Клетки воспаления

Клетки	Синтезируемые вещества	Участие в воспалении
Дендритные клетки	ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α , ФНО- β , γ -ИФ, хемокины и др.	Представляют антигены. Активируют адгезию лейкоцитов. Блокируют действие вирусов. При системном действии являются причиной лихорадки, сонливости, анорексии, продукции гепатоцитами белков острой фазы
“Классически активированные” макрофаги	ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ФНО- β , ФАТ, АКР, NO, α -ИФ, фосфолипазы, компоненты комплемента, протеиназы, адгезивные белки и т. п.	Презентируют антигены. Стимулируют миграцию и хемотаксис лейкоцитов. Фагоцитируют клетки, зараженные вирусами, грибами, бактериями, и мертвые клетки, в том числе нейтрофилы. Блокируют действие вирусов. Обеспечивают объединение с другими клетками воспаления
“Альтернативно активированные” макрофаги	ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ингибиторы протеиназ (α_2 -макроглобулин и др.), полиамины, хондроитин-сульфат, антиоксиданты, антифосфолипазы, факторы роста, гепарин, коллаген, фибронектин	Угнетают продукцию провоспалительных цитокинов, ингибируют активность кининов, комплемента, протеиназ, биогенных аминов, АКР, факторов коагуляции и фибринолиза. Снижают проницаемость сосудистой стенки и тормозят экссудацию и эмиграцию. Очищают очаг воспаления от клеточного детрита. Активируют фибробласты и стимулируют пролиферацию и репарацию
Тучные клетки	Гистамин, гепарин, ФХН, ФХЭ, ФАТ, медленно реагирующая субстанция анафилаксии (лейкотриены)	Вызывают артериальную и венозную гиперемию. Повышают проницаемость сосудистой стенки и экссудацию. Активируют хемотаксис и эмиграцию лейкоцитов

Клетки	Синтезируемые вещества	Участие в воспалении
Нейтрофильные гранулоциты	Лизосомальные ферменты, катионные белки, АКР, ФАТ, лизоцим, лактоферрин, эйкозаноиды	Фагоцитоз гноеродной микрофлоры. Мощное бактерицидное и цитотоксическое действие
Эозинофильные гранулоциты	Гистаминаза, арилсульфатаза, сериновые протеиназы, эозинофильные цитотоксические белки	Разрушение гистамина, лейкотриенов и других медиаторов воспаления. Обезвреживание гельминтов и их личинок
Тромбоциты	Тромбоксаны, лейкотриены, простагландины, серотонин, адреналин, тромбоцитарный фактор роста	Адгезия и агрегация тромбоцитов, активация свертывания крови. Стимуляция пролиферации и репарации
Лимфоциты: Тх1	γ-ИФ, ИЛ-2, ФНО-α	Активация макрофагов, Тк и НК, реакции клеточного иммунитета. Блокада Тх2
Тх2	ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13	Активация В-лимфоцитов, угнетение Тх1
В	Иммуноглобулины	Реакции гуморального иммунитета
Фибробласты	Коллаген, фибронектин, гликозаминогликаны, факторы роста	Образование межклеточного соединительнотканного матрикса

Медиаторы воспаления — это БАВ, являющиеся центральным звеном патогенеза воспаления, поскольку оказывают непосредственное регуляторное влияние на воспалительный процесс, как правило, в пределах очага воспаления (табл. 12). Различают гуморальные и клеточные медиаторы воспаления.

Медиаторы, на момент повреждения находящиеся в плазме крови, называются *гуморальными медиаторами*. Они представляют собой систему протеиназ плазмы крови, которые синтезируются преимущественно в макрофагах и гепатоцитах и попадают в кровь в неактивном состоянии. *Клеточные медиаторы* либо синтезируются заново в процессе воспаления уже в активном состоянии (эйкозаноиды и АКР), либо депонируются в гранулах и везикулах клеток и при воспалении активируются и секретируются (биогенные амины, лизосомальные ферменты, катионные белки). Основной причиной образования и/или высвобождения медиаторов клеточного происхождения является альтерация. Именно в результате повреждения клеток выделяются и активируются лизосомальные ферменты, которые в свою очередь активируют другие ферменты, в том числе и пропротеиназы плазмы крови. При этом протеолитические ферменты расщепляют белки не до конца (ограниченный протеолиз), вследствие чего образуются протеиназы и другие специфические активные вещества, дающие определенный патофизиологический эффект. Одни из них действуют преимущественно на сосуды, усиливая проницаемость их стенки, другие — на миграцию лейкоцитов, а некоторые — на размножение клеток.

Первым, кто увидел в воспалении определенный “порядок”, закономерность, был В. Менкин (1948). В воспалительном экссудате он выявил химические вещества и установил их влияние на некоторые характерные для воспаления реакции: гиперемию, экссудацию, лейкоцитоз, хемотаксис. С той поры в фактичес-

ком материале многое изменилось, однако это направление (химия воспаления) успешно развивается.

Таблица 12. Медиаторы воспаления

Медиаторы	Действие	Основное происхождение
<i>Клеточные медиаторы воспаления</i>		
<i>Биогенные амины</i>		
Гистамин	Местное расширение артериол посредством воздействия NO. Повышение проницаемости сосудистой стенки. Зуд и боль. В высокой концентрации суживает венулы	Гранулы тучных клеток
Серотонин	Расширение артериол посредством воздействия NO и сужение крупных сосудов. Активация адгезии и агрегации тромбоцитов и моноцитов	Тромбоциты, хромафинные клетки слизистой оболочки пищеварительного канала
Полиамины: спермин, спермидин, кадаверин, путресцин	Уменьшение проницаемости сосудистой стенки. Стимуляция пролиферации и репарации	Все клетки
Адреналин, норадреналин	Кратковременный спазм артериол и уменьшение проницаемости сосудов, активация агрегации тромбоцитов	Тромбоциты
<i>Факторы вторичной альтерации</i>		
Гидролитические ферменты лизосом	Переваривание в кислой среде убитых бактерий и клеток. Разрушение коллагена, эластина, гликозаминогликанов. Активация кининовой системы	Гранулоциты, макрофаги
Катионные белки: дефензины, катепсин G, азуроцидин A	Встраивание в мембрану бактерий и собственных клеток с формированием ионных каналов. Разрушение клеток. Эластолиз и повышение проницаемости сосудистой стенки. Активация комплемента	Нейтрофильные гранулоциты, макрофаги
Эозинофильные цитотоксические белки (главный основной белок эозинофилов и катионный белок эозинофилов)	Повреждение наружной оболочки и гибель гельминтов и их личинок	Эозинофилы
Мембранатакающий комплекс C5b—C9 комплемента	Образование поры в мембране клеток-мишеней, что обуславливает их лизис и/или апоптоз	Сывороточные белки, синтезируемые макрофагами и гепатоцитами
Активные кислородные радикалы (АКР: $\cdot O_2^-$, $\cdot OH$, H_2O_2 , $OCl\cdot$)	Внутриклеточное и внеклеточное обезвреживание бактерий и паразитов, повреждение собственных клеток	Нейтрофилы, макрофаги
Оксид азота, пероксинитрит	Действуют как другие АКР	Макрофаги

Медиаторы	Действие	Основное происхождение
<i>Липидные продукты расщепления арахидоновой кислоты (эйкозаноиды)</i>		
ПГЕ ₁ , ПГЕ ₂ , ПГА ₂ , ПГF _{2α}	Расширение сосудов и повышение проницаемости их стенки, отек. Боль. Адгезия, хемотаксис и фагоцитоз лейкоцитов. ПГЕ опосредуют действие пирогенов на гипоталамус	Арахидоновая кислота из фосфолипидов мембран поврежденных клеток под действием циклооксигеназы
Тромбоксан А ₂	Агрегация тромбоцитов. Сужение сосудов. Активация системы гемостаза	Тромбоциты под влиянием тромбоксансинтетазы
Простациклин (ПГI ₂)	Дезагрегация тромбоцитов. Расширение сосудов	Эндотелиоциты под действием простациклинсинтетазы
Лейкотриены	Хемотаксис. Сокращение неисчерченных мышечных волокон. Отек	Лейкоциты, тучные клетки под влиянием липоксигеназы
<i>Липидные продукты расщепления ацетил-фосфатидилхолина</i>		
ФАТ	Активирует фосфолипазу С, что обуславливает образование диацилглицерола, который высвобождает гранулы тромбоцитов и вместе с Ca ²⁺ активирует фосфолипазу А ₂ , высвобождающую из мембран арахидоновую кислоту	Нейтрофилы, моноциты, тромбоциты, эндотелиоциты
<i>Цитокины — низкомолекулярные белки, продуцируемые иммунными клетками крови и стромы, которые обеспечивают межклеточные взаимодействия</i>		
ФНО	Усиливает образование АКР и NO, повреждает клетки	Макрофаги, Т-лимфоциты
Интерлейкины	Активация или торможение всех реакций воспалительного процесса	Макрофаги, лимфоциты и другие клетки иммунной системы
Хемокины	Активация миграции лейкоцитов и фагоцитоза	Моноциты, макрофаги, лимфоциты, фибробласты и др.
Интерфероны	Повышение резистентности клеток к вирусам. Хемотаксис. Иммунный ответ	α-ИФ — лейкоцитами, β-ИФ — фибробластами, γ-ИФ — Т-хелперами 1-го типа
Факторы роста	Регуляция роста и дифференциации клеток	Во многих клетках, но больше всего — в макрофагах
<i>Гуморальные медиаторы воспаления</i>		
Кининовая система: брадикинин, калидин	Расширение артериол, повышение проницаемости сосудистой стенки. Боль. Зуд	α ₂ -Глобулины крови

Медиаторы	Действие	Основное происхождение
Система комплемента	Опсонизация микроорганизмов. Активация хемотаксиса и фагоцитоза. Цитоллиз чужеродных клеток	Плазма крови
Свертывающая и фибринолитическая системы	Тромбин активирует хемотаксис лейкоцитов. Плазмин и тромбин активируют комплемент	Плазма крови

Клеточные медиаторы воспаления представлены биогенными аминами, лизосомальными ферментами, неферментативными катионными белками, эозинофильными цитотоксическими белками, активными кислородными радикалами (см. выше), эйкозаноидами, фактором активации тромбоцитов, цитокинами.

Биогенные амины главным образом депонируются в гранулах тучных клеток (гистамин) и тромбоцитах (серотонин, адреналин и норадреналин). Дегрануляция и выброс этих медиаторов происходит под влиянием флогогенных факторов, цитокинов, лизосомальных ферментов, катионных белков, АКР, а также комплексов антигенов с IgE и IgG₄, фиксированных на Fc-рецепторах тучных клеток в процессе анафилактической реакции. Адреналин и норадреналин вызывают быстрый и кратковременный спазм сосудов, а гистамин — расширение артериол, повышение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла с развитием отека, спазм гладкомышечных клеток, раздражение болевых рецепторов. Серотонин в очаге воспаления действует на мелкие сосуды подобно гистамину, но спазмирует более крупные (см. также главу XIV “Патологическая физиология периферического кровообращения”).

Лизосомальные ферменты нейтрофилов и макрофагов вместе с АКР, катионными белками и мембранатакующим комплексом комплемента являются основным средством защиты от микроорганизмов, убивая и переваривая их в фаголизосомах. В то же время эластаза, коллагеназа и другие нейтральные протеиназы обуславливают разрушение базальных мембран и других матриксных белков, усиливая вторичную альтерацию и повышая проницаемость сосудистой стенки.

Катионные белки адсорбируются на негативно заряженной мембране бактерий и других клеток благодаря своему положительному заряду. Встраивание этих неферментативных белков в мембрану клеток вызывает образование нерегулируемых ионных каналов, через которые в клетки проникают кальций, натрий и вода, что ведет к их набуханию, активации протеиназ и фосфолипаз, разрушению и гибели клеток.

Эозинофильные цитотоксические белки фиксируются преимущественно на наружной оболочке гельминтов, опсонизированной IgE, что приводит к ее повреждению. Это делает эозинофилы главным средством борьбы с гельминтами и одновременно фактором воспаления при гельминтозе.

Эйкозаноиды, как и АКР, образуются заново в процессе воспалительной реакции из ПНЖК, входящих в состав клеточных мембран. Преобладание в рационе, а следовательно, и в клеточных мембранах ω -6-ПНЖК (арахидоновой и линолевой) обуславливает избыточное образование при повреждении тканей сильных

провоспалительных факторов — лейкотриена B_4 и тромбоксана A_2 , а также простагландинов $ПГЕ_2$, $ПГF_{2\alpha}$. В то же время достаточное количество в рационе ω -3-ПНЖК способствует образованию $ПГI_3$, оказывающего выраженное противовоспалительное действие, лейкотриена B_5 и тромбоксана A_3 — слабых провоспалительных факторов (см. также табл. 6 в главе XIII “Патологическая физиология обмена витаминов” и главу XIV “Патологическая физиология периферического кровообращения”).

Фактор активации тромбоцитов является 1-алкил-2-ацетилглицерил-3-фосфорилхолином, образующимся из ацетил-лизолфосфатидилхолина мембран нейтрофилов, моноцитов, эндотелиоцитов, тучных клеток и тромбоцитов под влиянием эндотоксина бактерий, тромбина, ангиотензина II, гистамина, брадикинина, ИЛ-1, ФНО- α . ФАТ в свою очередь стимулирует синтез цитокинов, кининов, NO. Он активирует фосфолипазу C, что приводит к образованию диацилглицерола, который посредством дегрануляции тромбоцитов стимулирует их адгезию и агрегацию, активирует гранулоциты, способствует продукции АКР и повреждению клеточных мембран, что усиливает приток в цитоплазму Ca^{2+} . Диацилглицерол и Ca^{2+} активируют фосфолипазу A_2 , в результате чего из фосфолипидов мембран высвобождается арахидоновая кислота с образованием провоспалительных эйкозаноидов. При этом тромбоксан A_2 суживает и тромбирует сосуды, в том числе и венечные, лейкотриен B_4 вызывает бронхоспазм и эмиграцию нейтрофилов, а $ПГI_2$ может обусловить вазодилатацию. ФАТ в 100—10 000 раз сильнее, чем гистамин, повышает проницаемость сосудов микроциркуляторного русла и является самым мощным активатором тромбоцитов и нейтрофилов.

Цитокины — низкомолекулярные белки или гликопептиды, секретируемые клетками крови, стромы и иммунной системы. Они оказывают паракринное и аутокринное регулирующее воздействие на рост, развитие и функцию клеток-мишеней посредством специфических рецепторов, экспрессию которых клетки в определенной степени могут контролировать. Важнейшими цитокинами являются факторы некроза опухолей, интерлейкины, хемокины, интерфероны и факторы роста.

ФНО- α (кахексин) продуцируется различными типами клеток, в том числе моноцитами-макрофагами, лимфоцитами, опухолевыми клетками и адипоцитами. В низких концентрациях он стимулирует синтез и экспрессию молекул клеточной адгезии на эндотелиоцитах, что обеспечивает адгезию к ним нейтрофилов. ФНО- α повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, усиливает синтез лимфокинов хелперными Т-лимфоцитами и стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов. В высоких концентрациях ФНО- α вызывает внутрисосудистый тромбоз и некроз опухолевой ткани, усиливает продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, простагландинов, что может привести к развитию шока, блокирует тирозинкиназную активность инсулиновых рецепторов мышечных и печеночных клеток, обуславливая их инсулинорезистентность (см. главу VIII “Нарушение жирового обмена”).

ФНО- β (лимфотоксин) вырабатывается активированными Т-лимфоцитами. Главная его функция — индукция апоптоза клеток-мишеней.

Интерлейкины, хемокины и интерфероны рассматриваются в этой главе ниже при изложении эмиграции лейкоцитов и фагоцитоза, а значение факторов роста анализируется при рассмотрении процессов пролиферации и репарации.

Гуморальные медиаторы воспаления представлены в основном кининами и системой комплемента.

Кинины — группа вазоактивных полипептидов, образующихся в результате каскада биохимических реакций, которые начинаются с активации сериновой протеиназы — фактора Хагемана (XII фактор свертывающей системы крови). Столкновение с поврежденной поверхностью или изменение внутренней среды (температуры, pH) приводит к тому, что этот фактор становится активным и действует на прекалликреин, являющийся неактивной протеиназой, которая содержится в плазме крови, превращая его в активный фермент калликреин. Последний в свою очередь действует на α_2 -глобулины (кининоген), отщепляя от них полипептидную цепь, состоящую из 9 (брадикинин) или 10 (каллидин) аминокислотных остатков. Кинины плазмы крови оказывают непосредственное влияние на тонус и проницаемость сосудистой стенки, обуславливая расширение артериол и повышая проницаемость стенки капилляров. Кроме того, они вызывают типичные для воспаления зуд и боль. Медиаторы калликреин-кининовой системы при воспалении влияют на реологические свойства крови, ее способность к свертыванию и фибринолизу. На схеме 9 показано, как активированный фактор Хагемана инициирует процессы кининообразования, гемокоагуляции и фибринолиза. Выпадение нитей фибрина и образование тромбов в очаге воспаления определенным образом связаны с состоянием калликреин-кининовой системы.

Еще один важный медиатор воспаления гуморального происхождения — **комплемент**, представляющий собой каскадную систему протеиназ. Известно, что комплемент является защитным фактором организма, однако вместе с тем он может вызывать повреждение собственных тканей, наблюдающееся при воспалении, особенно иммунном. Это объясняется тем, что фрагменты комплемента C3a и C5a активируют выброс медиаторов из тучных клеток и образование лейкоцитами АКР, которые повреждают как микроорганизмы, так и собственные клетки.

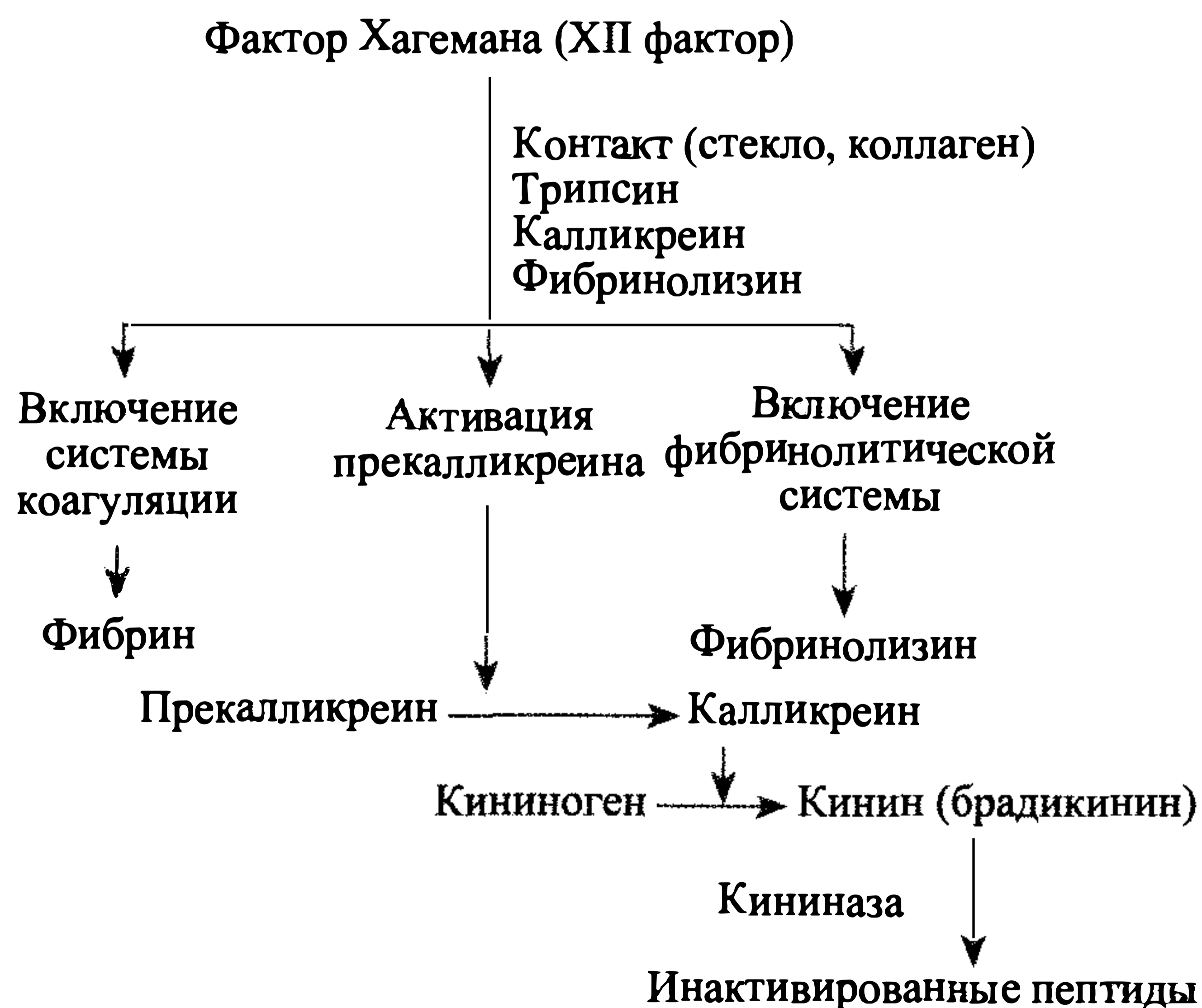


Схема 9. Система плазменных кининов

Фрагмент С5b способен фиксироваться на сенсibilизированных и несенсibilизированных антителами клетках, образовывать мембранатакующий комплекс С5b6789, который разрушает мембраны и осуществляет лизис поврежденных клеток. Фрагмент С5a усиливает хемотаксис нейтрофилов и повышает проницаемость сосудистой стенки. Наконец, микроорганизмы, мембрана которых покрыта (опсонизирована) фрагментом комплемента С3b, экспрессируют на фагоцитах рецептор комплемента 1-го типа (СR1) и становятся объектом активного фагоцитоза. Опсонизации бактерий фрагментом С3b способствует предыдущее связывание фосфатидилхолина их мембран с белком острой фазы — С-реактивным протеином.

Медиаторы воспаления осуществляют свое влияние преимущественно местно, т. е. в очаге воспаления: оно описывается при характеристике течения воспалительного процесса. В норме незначительное количество медиаторов (а при неблагоприятном течении воспаления — большое) поступает в общий кровоток, что проявляется общими признаками местного процесса.

Влияние медиаторов воспаления на уровне организма

Влияние медиаторов воспаления на организм включает:

1. *Влияние на гипоталамус.* Проинфламаторные медиаторы, такие как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , попадая в общую циркуляцию, действуют на гипоталамус. Это воздействие имеет по крайней мере два результата: во-первых, способствует повышению локальной продукции ПГЕ₂, что в свою очередь, изменяя уровень терморегуляции, обуславливает повышение температуры тела (см. главу XIX “Лихорадка”); во-вторых, активируя выброс кортикотропинного рилизинг-гормона, они усиливают продукцию кортикотропина (АКТГ) аденогипофизом, а также выделение глюкокортикоидов корковым веществом надпочечников. Это повышение уровня глюкокортикоидов в крови действует как отрицательная обратная связь, которая тормозит неограниченное нарастание признаков воспаления.

2. *Влияние медиаторов воспаления на печень.* В ответ на системное действие медиаторов повышается продукция в печени так называемых **белков острой фазы** (острофазных). В настоящее время известно несколько десятков этих белков, которые в острый период воспаления защищают организм от бактерий и веществ, образующихся в результате деструкции собственных тканей. К таким белкам прежде всего относятся СРП и сывороточный предшественник амилоида (СПА). По химической структуре они состоят из пяти полипептидных колец (в СПА — в удвоенном наборе) и потому имеют название пентраксинов. Их уровень в крови при воспалении может повышаться в 100—1000 раз. Поэтому пентраксины являются очень чувствительными индикаторами, которые сигнализируют о возникновении воспаления в организме, что широко используется в клинике.

Среди других белков острой фазы следует назвать сывороточный амилоид А (САА), гаптоглобин, гемопексин, церулоплазмин, трансферрин, лактоферрин, ингибиторы протеиназ, активированные компоненты комплемента, различные факторы роста. Их уровень при воспалении повышается не так выражено, лишь в несколько раз. Белки острой фазы играют разнообразную роль. Они связывают вредные продукты, делают недоступными для бактерий важные нутриенты (железо, цинк, медь, цианокобаламин), ослабляют генерализацию реакции и стимули-

руют репаративные процессы. Тем не менее, как уже указывалось выше, в случае очень мощного влияния патогенных проинфламматорных факторов возможна угрожающая для жизни генерализация воспалительного процесса, которая получила название “синдром системного действия медиаторов воспаления”. В иных случаях при хроническом воспалении длительная продукция САА и СПА приводит к их накоплению как в очаге воспаления, так и в других участках организма (селезенке, почках) в виде аморфной нерастворимой белковой массы — амилоида, нарушающего структуру и функцию клеток и органов.

Сосудистые реакции при воспалении

В ответ на действие медиаторов воспаления нарушается местное крово- и лимфообращение, прежде всего микроциркуляция, т. е. движение крови в терминальном сосудистом русле (в артериолах, метартериолах, капиллярах и венах), а также транспорт различных веществ через стенку этих сосудов.

Сосудистые реакции при воспалении развиваются в последовательности, описанной Ю. Конгеймом (1887): кратковременный спазм артериол сменяется артериальной гиперемией, которая переходит в венозную гиперемию, престааз и стаз крови. Такие сосудистые реакции обеспечивают главную цель воспалительного процесса — обособление очага повреждения от общего кровотока и локальное обезвреживание фактора, вызвавшего повреждение клеток.

Все реакции, сопровождающие воспалительный процесс, осуществляются под регуляторным влиянием медиаторов воспаления.

Микроциркуляцию удобно изучать с помощью опыта Ю. Конгейма (рис. 32).

При этом под микроскопом можно увидеть, как сразу после действия раздражителя (например, травмы при вытягивании кишечника) возникает *спазм артериол*, который носит рефлекторный характер и быстро проходит. В его развитии,

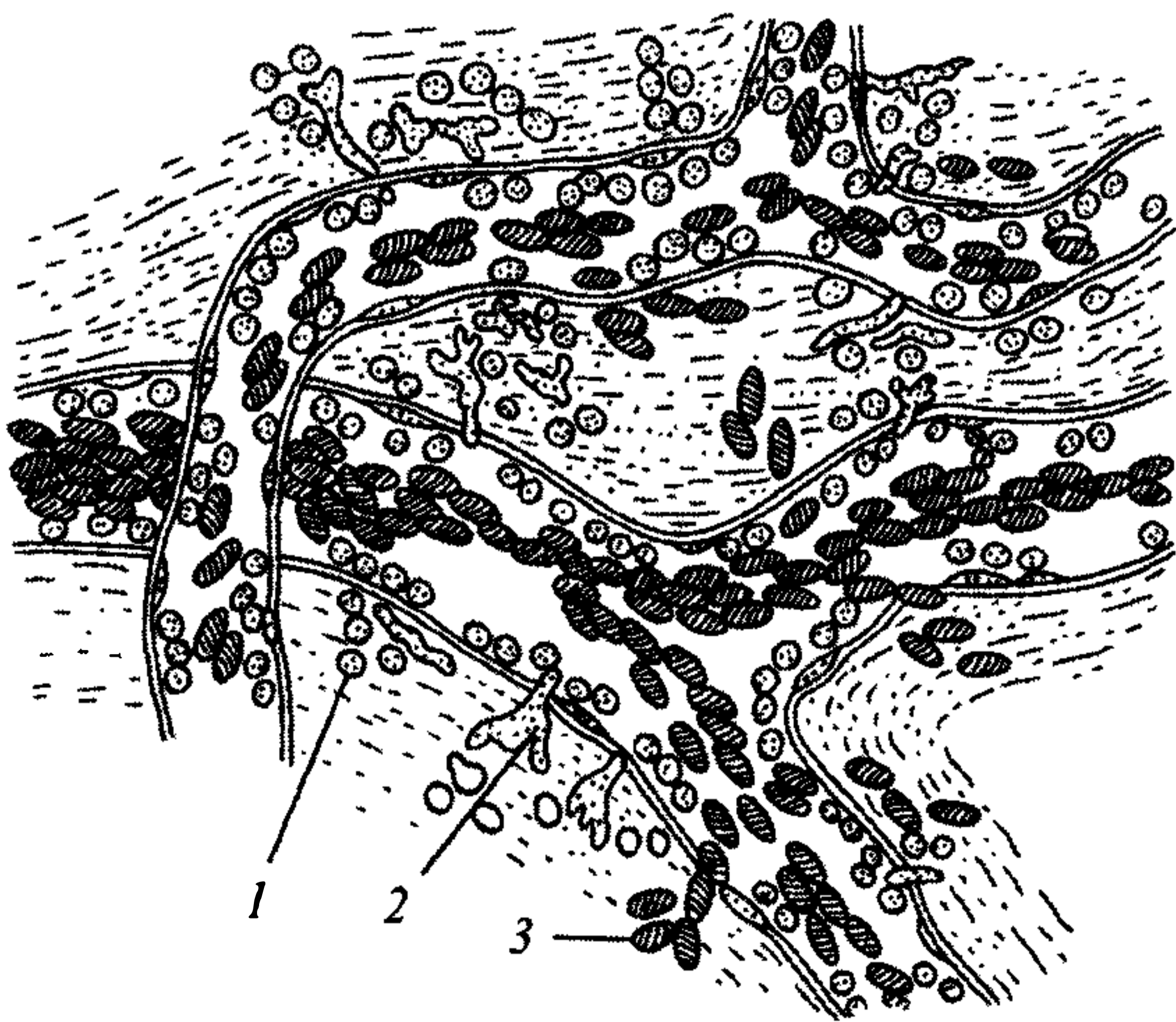


Рис. 32. Опыт Конгейма (1887) — воспаление брыжейки лягушки:

1 — эмигрировавшие лейкоциты; 2 — эмиграция лейкоцитов; 3 — эритроциты в ткани

кроме того, принимают участие эндотелины, высвобождаемые из поврежденных эндотелиоцитов, катехоламины и лейкотриены — продукты распада тромбоцитов. В дальнейшем возникает *артериальная гиперемия*. Она является результатом наличия в очаге воспаления большого количества вазоактивных веществ — метаболитов поврежденных клеток (K^+ , H^+ , CO_2 , АДФ, АМФ, аденозин, неорганический фосфор) и БАВ (гистамин, кинины, PGE_2 , PGI_2). Эти медиаторы воспаления расслабляют мышечные элементы стенки артериол и прекапилляров, что обуславливает увеличение притока артериальной крови, ускорение ее движения, открытие ранее нефункционировавших капилляров, повышение в них

давления. Кроме того, расширение приводящих сосудов возникает в результате паралича вазоконстрикторов и снижения эластичности соединительной ткани, окружающей сосуды.

Через 30—60 мин после начала эксперимента течение воспаления постепенно меняется: артериальная гиперемия переходит в *венозную*. При этом скорость движения крови уменьшается, изменяется характер кровотока. В частности, если во время артериальной гиперемии клетки крови располагались преимущественно в центре сосуда (осевое течение), а возле стенок находились плазма и небольшое количество лейкоцитов (плазматическое течение), то при венозной гиперемии такое распределение нарушается. Изменяются реологические свойства крови. Она становится более густой и вязкой, эритроциты набухают, образуя агрегаты — хаотически соединенные между собой скопления эритроцитов, которые медленно движутся или совсем останавливаются в сосудах с малым диаметром.

Переход артериальной гиперемии в венозную объясняется действием нескольких факторов, которые можно разделить на три группы: факторы крови, сосудистой стенки и близлежащих тканей. К факторам крови относятся краевое стояние лейкоцитов, набухание эритроцитов и снижение их отрицательного электрического заряда, выход жидкой части крови в воспаленную ткань и сгущение крови, образование тромбов вследствие активации фактора Хагемана, снижение уровня гепарина. Влияние факторов сосудистой стенки на венозную гиперемия объясняется как набуханием эндотелия, так и спазмом вен под воздействием серотонина, тромбоксана A_2 , $PGF_{2\alpha}$ и высоких концентраций гистамина. Измененные венулы теряют эластичность и становятся более уязвимыми к сдавлению инфильтратом. Действие тканевого фактора заключается в том, что отечная ткань, сдавливая вены и лимфатические сосуды, способствует возникновению венозной гиперемии.

С развитием *престаза* наблюдается маятникообразное движение крови: во время систолы она движется от артерий к венам, во время диастолы — в противоположном направлении. В конце концов кровотоки могут полностью прекратиться, развивается *стаз*. Следствием стаза могут быть ишемия, гипоксия и необратимые изменения клеток крови и тканей.

Экссудация

Экссудация — выход жидкой части крови из сосудов в ткани — согласно классической теории Старлинга (1909) может усиливаться либо вследствие повышения гидростатического давления крови (ГДК), либо в результате снижения онкотического давления крови (ОДК), либо по причине возрастания онкотического давления ткани (ОДТ). При воспалении ГДК усиливается в результате развития артериальной и венозной гиперемии. ОДК снижается, а ОДТ повышается благодаря усилению проницаемости сосудистой стенки, через которую из крови в ткани поступают белки плазмы крови. Кроме того, повышению ОДТ способствует гидролитическое расщепление макромолекул с помощью лизосомальных ферментов нейтрофилов, поскольку онкотическое давление определяется не размерами, а количеством молекул.

Основной причиной изменения онкотического давления и развития экссудации при воспалении является повышение проницаемости гистогематического барьера, т. е. стенки сосудов, прежде всего капилляров и вен, для белковых молекул

(см. главу XV “Нарушение микроциркуляции”). Доказано, что *повышение проницаемости сосудистой стенки при воспалении* имеет две фазы: раннюю и позднюю. В *ранней фазе*, которая длится от 5 до 30—60 мин после повреждения, повышенная проницаемость сосудистой стенки обусловлена округлением эндотелиоцитов вследствие сокращения их контрактильных структур и увеличения промежутков между ними под влиянием гистамина, серотонина, компонентов комплемента, простагландинов, лейкотриенов, брадикинина, калидина. Повышение проницаемости сосудистой стенки в *поздней фазе*, максимум которой возможен между 5-м часом и 7-ми сутками после повреждения, обусловлено влиянием ИЛ-1, ФНО, γ -ИФ, усиливающих трансцитоз — транспорт веществ через цитоплазму эндотелиоцитов посредством пиноцитоза: клетки эндотелия способны “глотать” самые мелкие капли жидкости (микропиноцитоз), переправлять их на противоположный конец клетки и выбрасывать наружу (экструзия). Электронный микроскоп позволяет не только увидеть эти микровезикулы, но и определить их размеры и подсчитать количество. Выяснилось, что при воспалении происходит активация энергозависимого микровезикулярного транспорта. Об этом свидетельствует его прекращение под действием ингибиторов образования макроэргических соединений.

Вместе с тем лизосомальные ферменты нейтрофилов разрушают базальную мембрану сосудов, что также повышает их проницаемость.

Экссудат отличается от транссудата тем, что содержит больше белков (более 2 %). Если проницаемость сосудистой стенки нарушена незначительно, то в экссудат, как правило, проникают альбумины и глобулины. В случае ее выраженного нарушения из плазмы в ткань выходит белок с большей молекулярной массой (фибриноген). При первичной, а затем и вторичной альтерации, охватывающей и структуры сосудистой стенки, в ткань начинают проникать не только белки, но и клетки. Этому способствует тот факт, что в стадии венозной гиперемии лейкоциты расположены вдоль внутренней оболочки мелких сосудов, более или менее крепко фиксируясь к эндотелию (феномен краевого стояния лейкоцитов).

Эмиграция лейкоцитов

Эмиграция лейкоцитов (трансмиграция, диапедез) из просвета сосудов (рис. 33) через сосудистую стенку в межклеточное пространство очага воспаления происходит в определенной последовательности, что в значительной мере зависит от этиологического фактора: в большинстве случаев острого воспаления, особенно когда оно обусловлено гноеродными бактериями (стафилококками, стрептококками, пневмококками и др.), вначале интенсивно эмигрируют нейтрофильные гранулоциты, затем — моноциты и, наконец, лимфоциты. В то же время при вирусных инфекциях и воспалении, вызванном бактериями, паразитирующими внутри клеток (туберкулез, сифилис, туляремия, бруцеллез и др.), первыми в очаге воспаления могут появиться лимфоциты, а в экссудате будут преобладать лимфоциты и моноциты. В тех случаях, когда воспаление имеет аллергическое происхождение или обусловлено паразитами (гельминтами), наблюдается инфильтрация эозинофилами.

Согласно современным представлениям, основной механизм эмиграции лейкоцитов заключается в комплементарном лиганд-рецепторном взаимодействии лейкоцитов и компонентов сосудистой стенки. При этом роль рецепторов и их

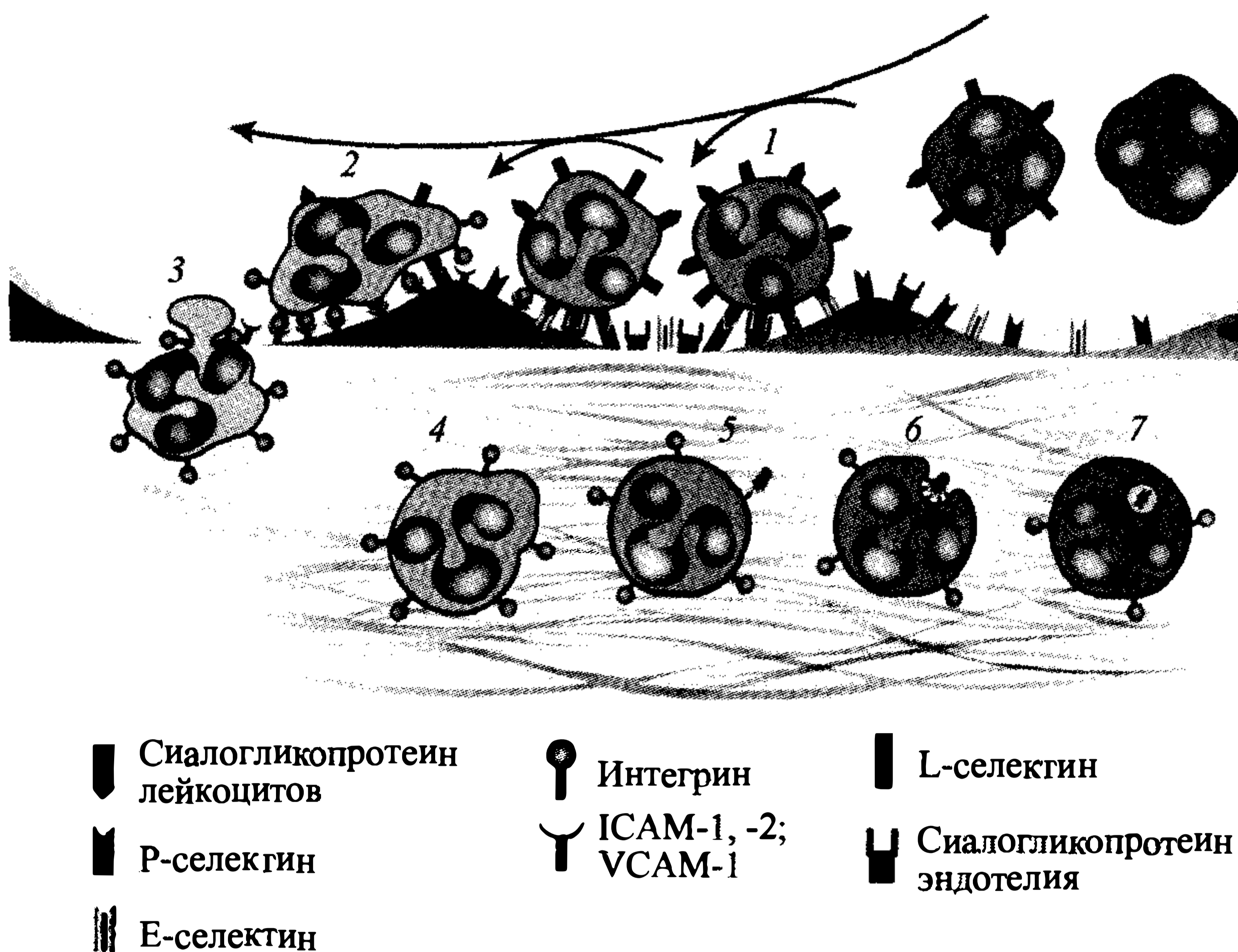


Рис. 33. Маргинализация, эмиграция, хемотаксис лейкоцитов и фагоцитоз в очаге воспаления:

1 — роллинг (катание) лейкоцитов; 2 — адгезия (прилипание) лейкоцитов; 3 — эмиграция лейкоцитов; 4 — хемотаксис; 5 — адгезия к объекту фагоцитоза; 6 — поглощение объекта и образование фагосомы; 7 — образование фаголизосомы и переваривание объекта

лигандов выполняют молекулы клеточной адгезии, которые экспрессируются на поверхности лейкоцитов и эндотелиоцитов под влиянием определенных медиаторов воспаления. Таких адгезивных молекул существует огромное количество (табл. 13). В нормальных условиях большинство из них не функционирует. Они либо депонированы во внутриклеточных гранулах и встраиваются в клеточную мембрану при воспалении, либо активируются путем конформации, либо синтезируются *de novo*. Эти молекулы подразделяют на несколько семейств.

Таблица 13. Основные адгезивные молекулы лейкоцитов и эндотелиоцитов и их взаимодействие

Адгезивные молекулы	Место экспрессии	Их лиганды (комплементарные молекулы)
Селектины Р-селектин Е-селектин	Эндотелиоциты	Модифицированные сialogликопротеины плазматической мембраны нейтрофилов и моноцитов (Sialyl-Lewis X — modified glycoproteins)
L-селектин	Лейкоциты	Сialogликопротеины эндотелия (Scp-200) и углеводы в составе MAdCAM-1

Адгезивные молекулы	Место экспрессии	Их лиганды (комплементарные молекулы)
Суперсемейство иммуноглобулинов Молекула межклеточной адгезии 1-го (intercellular adhesion molecula-1, ICAM-1) и 2-го (ICAM-2) типов	Преимущественно эндотелий	Интегрины нейтрофилов и моноци- тов
Молекула адгезии сосудистого эн- дотелия (vascular cellular adhesion molecula-1, VCAM-1)	Эндотелий, фибро- бласты, макрофаги	Интегрины лейкоцитов
Молекула адгезии лимфоцитов, или адрессин 1-го типа (mucosal adressin-1, MAdCAM-1)	Высокий эндотелий венул	Интегрины лимфоцитов
<i>Интегрины</i> β_1 -Интегрины (очень поздний ан- тиген, very late antigen, VLA)	Лейкоциты и другие клетки	Коллаген, ламинин, фибронектин, тромбоспондин, VCAM-1
β_2 -Интегрины (антиген, ассоции- рованный с функцией лимфоци- тов-1, lymphocyte function-associ- ated antigen-1, LFA-1; CR3, CR4)	Лейкоциты	ICAM-1, ICAM-2, C3b
β_3 -Интегрины	Нейтрофилы	ICAM-1, ICAM-2
β_7 -Интегрины (LРАМ)	T-лимфоциты	MAdCAM-1

Селектины — трансмембранные белки-рецепторы, внешний (внеклеточный) конечный домен которых способен связывать олигосахариды, т. е. является белком-лектином. Под влиянием цитокинов, образующихся тучными клетками, тканевыми макрофагами и эндотелиоцитами в ответ на контакт с микроорганизмами и повреждение клеток, на мембране эндотелиоцитов экспрессируются E-селектины, на мембране эндотелиоцитов и тромбоцитов — P-селектины, а на поверхности лейкоцитов — L-селектины. Лигандами для E-селектинов являются сиалосо-держающие олигосахаридные молекулы гликопротеинов на мембране нейтрофилов, для P-селектинов — на мембранах всех лейкоцитов, а для L-селектинов — на мембранах эндотелиоцитов.

Интегрины — гетеродимерные (состоят из двух нековалентно связанных субъединиц α и β) трансмембранные гликопротеиновые рецепторы, которые экспрессируются под влиянием медиаторов воспаления на мембране лейкоцитов, фибробластов, тромбоцитов и клеток некоторых внутренних органов, связывая клетки с компонентами внеклеточного матрикса: фибронектином, коллагеном и ламинином, тромбоспондином, витронектином, а также с эндотелиоцитами. Кроме адгезии лейкоцитов и тромбоцитов они обеспечивают диапедез лейкоцитов через сосудистую стенку, хоуминг лимфоцитов и прикрепление клеток к межклеточному веществу, которое способствует самоформированию тканей.

Белки суперсемейства иммуноглобулинов — трансмембранные протеины с 5—6 внеклеточными доменами, сходные с иммуноглобулинами, которые экспресси-

руются под влиянием ИЛ-1, ФНО- α и γ -ИФ на мембране преимущественно эндотелия. Эти белки комплементарны различным интегринам, а потому обеспечивают адгезию и прохождение лейкоцитов через сосудистую стенку.

Адрессины — белки высокого эндотелия венул, обеспечивающие эмиграцию преимущественно лимфоцитов.

Определенная последовательность эмиграции лейкоцитов обусловлена тем, что экспрессия различных адгезивных молекул происходит не одновременно. Вначале под влиянием медиаторов воспаления экспрессируются селектины. Уже в первые минуты действия на сосудистую стенку гистамина, тромбина, эндотоксина бактерий (липополисахаридов, ЛПС; lipopolysaccharide, LPS), фосфолипидного ФАТ (platelet activation factor, PAF) происходит перераспределение Р-селектина из его внутриклеточного депо — гранул эндотелиальных клеток (тельца Weibel—Palade) — на поверхность плазматической мембраны. Через 1—2 ч под влиянием фрагментов комплемента (C5a, Bb), лейкотриена B₄, ФНО- α экспрессируются L-селектины лейкоцитов, а в результате действия ЛПС бактерий, ИЛ-1, ФНО- α , ФНО- β , ИЛ-8 и других цитокинов — E-селектины, а также их лиганды. Интегрины, белки суперсемейства иммуноглобулинов и адрессины появляются на мембранах лейкоцитов и эндотелиоцитов намного позже. В связи с этим максимальная скорость выхода нейтрофилов приходится на первые 2 ч и значительно снижается через 4—6 ч. Эмиграция моноцитов начинается вместе с нейтрофилами, но достигает максимума через 16—24 ч.

Взаимодействие селектинов с их олигосахаридными лигандами не очень крепкое (низкоаффинное) и легко разрушается током крови (*обратимая адгезия*). Селектины притягивают лейкоциты к сосудистой стенке и на некоторое время удерживают их, отпускают и снова прикрепляют, что создает эффект катания вдоль сосудистой стенки (rolling).

Под влиянием медиаторов, высвобождающихся при повреждении эндотелия, тучных и других клеток (ФАТ, ФХЭ и т. п.), или *хемокинов* — низкомолекулярных цитокинов, которые синтезируются активированными моноцитами-макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и эндотелиоцитами и стимулируют миграцию и активацию лейкоцитов {ИЛ-8, нейтрофильный активирующий белок-2 (НАБ-2; neutrophil activation protein-2, NAP-2), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (МХБ-1; monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), макрофагальный воспалительный белок-1 α (МВБ-1 α ; macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α), МВБ-1 β и др.} происходят конформационные изменения и активация интегринов на поверхности лейкоцитов либо их перемещение из внутриклеточных депо. При повышении локальной внутриклеточной концентрации Ca²⁺ и Mg²⁺ интегрин также перераспределяются на поверхности лейкоцитов, образуя кластеры (пятна), что резко увеличивает аффинность (прочность) их связи с лигандами на поверхности эндотелия.

Активация интегринов сопровождается экспрессией на поверхности эндотелиоцитов под влиянием ФНО, ИЛ-1, ИЛ-2, γ -ИФ, ЛПС и т. п. адгезивных молекул суперсемейства иммуноглобулинов. Все это обеспечивает крепкую связь лейкоцитов с сосудистой стенкой, распластывание их на поверхности эндотелия (*необратимая адгезия*), вследствие чего они проникают через расширенные промежутки между эндотелиальными клетками капилляров и венул (*эмиграция лейкоцитов*). При этом нейтрофилы и моноциты протискиваются между эндотелиальными клетками амебообразно, выпуская псевдоподии и выделяя коллагеназу и

эластазу, что приводит к образованию отверстий в базальной мембране. Кроме того, лимфоциты способны непосредственно проникать через клеточные мембраны и цитоплазму эндотелиальных клеток, не повреждая их. Этот способ носит название “*эмпериполез*”.

Эмиграция лейкоцитов — нормальный процесс, который обычно осуществляется через высокий эндотелий венул всего организма. При воспалении усиленная и ускоренная эмиграция происходит через стенку капилляров и венул ограниченного участка сосудистого русла, непосредственно контактирующего с местом повреждения. После попадания во внесосудистое пространство в результате ферментативного расщепления лейкоциты теряют со своей поверхности L-селектины и начинают целеустремленно и быстро мигрировать (двигаться) в направлении флогогенного фактора и/или разрушенных клеток с помощью амебообразных движений.

Данный процесс соответствует первой стадии фагоцитоза и носит название “*хемотаксис*”. Описал это явление и дал ему название И.И. Мечников. Как и эмиграция, хемотаксис в значительной мере определяется наличием и градиентом концентрации *хемоаттрактантов* — молекул, которые связываются с соответствующими рецепторами на поверхности лейкоцитов, активируют их и обуславливают направленную миграцию. Сигнал от активированных рецепторов через систему вторичных мессенджеров, в том числе ионов кальция, служит причиной полимеризации актина на переднем конце лейкоцита и скопления миозиновых филаментов в задней части клетки, что подталкивает лейкоцит в направлении источника хемоаттрактантов. Кроме того, такую же функцию выполняет взаимодействие β_1 -интегринов с межклеточным матриксом.

Если воспаление является следствием инфицирования тканей, то основными хемоаттрактантами выступают компоненты микроорганизмов, продукты их жизнедеятельности или опсоины, покрывающие их поверхность, а также перечисленные выше *хемокины*. Эти цитокины продуцируются макрофагами, эндотелиоцитами, фибробластами и тучными клетками, главным образом при их активации микробными продуктами. Разные виды микроорганизмов и продукты их жизнедеятельности стимулируют биосинтез определенных комбинаций хемокинов.

Молекулярные структуры, присущие только различным патогенным микроорганизмам и отсутствующие у человека, получили название *патоген-ассоциированные молекулярные образы* (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMPs).

Соответственно, на поверхности лейкоцитов расположены специальные рецепторы, которые реагируют на наличие определенных PAMPs у микроорганизмов и включают механизмы врожденного иммунитета против этих патогенных микроорганизмов, в первую очередь — приближение микро- и макрофагов к объектам фагоцитоза. Такие мембранные или цитоплазматические рецепторы имеют название *рецепторы распознавания образов* (*pattern recognition receptors*, PRRs).

Сейчас известны около 20 лейкоцитарных мембранных гликопротеиновых PRRs, сходных с toll-семейством белков дрозофилы (*toll-like receptors*, TLRs), которые у млекопитающих выборочно связываются и активируются определенными PAMPs бактерий, вирусами, грибами, простейшими. Так, ЛПС грамотрицательных бактерий активируют TLR₄, липопротеиды грамположительных бактерий являются лигандами для TLR₁, TLR₂, TLR₅, одно- и двуцепочечная РНК вирусов связываются с TLR₃, TLR₄, TLR₇, TLR₈, грибы — с TLR₆. Распознавание нейтрофильными и моноцитарно-макрофагальными TLR инфекционных факто-

ров приводит к активации транскрипционного фактора NF- κ B, который вследствие активации соответствующих генов стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, α -ИФ, β -ИФ); в дальнейшем они влияют на эндотелий, фибробласты и другие клетки, в том числе лейкоциты. Активация TLRs, расположенных на мембране дендритных клеток, включает приобретенный иммунитет.

G-протеинассоциированные рецепторы лейкоцитов могут активироваться *N-формилметионином* — аминокислотой, которая имеется в белках бактерий и отсутствует у человека.

Лейкоцитарные *рецепторы к опсонинам*, т. е. белкам, покрывающим микроорганизмы для облегчения их фагоцитоза, экспрессируются при наличии определенных опсонов. Так, *иммуноглобулины G* распознаются и связываются Fc γ -рецепторами фагоцитов. Кроме того, лейкопептидаза фагоцитов высвобождает из γ -глобулинов тетрапептид *тафтсин*, который обладает выраженным хемотаксическим и опсонизирующим действием, активирует лейкоциты и ускоряет фагоцитоз. *Фрагмент комплемента C3b* после фиксации на микроорганизмах экспрессирует на фагоцитах рецептор комплемента 1-го типа (CR1). В гликолипидах и гликопротеинах клеток бактерий, в отличие от животных и человека, много таких углеводов, как *манноза* и *фукоза*. Маннозосвязывающий лектин плазмы крови способен распознавать бактерии по большому содержанию в углеводном компоненте их клеточной стенки маннозы или фукозы, фиксироваться на ней, активировать комплемент классическим путем и выполнять функцию опсонина для макрофагального маннозного рецептора. *CRP*, связывающийся с фосфатидилхолином клеточной стенки некоторых микробов, также может активировать их атаку фагоцитами и комплементом.

Остальные хемоаттрактанты являются продуктами повреждения собственных тканей как биологическими, так и физико-химическими факторами. При повреждении или раздражении лейкоцитов, макрофагов, эндотелиоцитов, лимфоцитов и других клеток образуются либо активируются и выделяются простагландины, лейкотриены (особенно B₄), тромбоксан A₂, фрагменты комплемента (особенно C5a), ФАТ, ФХЭ, HSP, некоторые факторы роста, цитокины (ФНО- α , ИЛ-1, γ -ИФ), хемокины (НАБ-2, МХБ-1, МВБ-1 α , МВБ-1 β , ИЛ-8) и др.

На лейкоцитах под влиянием хемоаттрактантов экспрессируются комплементарные для каждого из них рецепторы. При повреждении клеток в межклеточное пространство попадают ДНК и АТФ и продукты их расщепления, которые влияют на *пуриновые рецепторы* лейкоцитов. Разрушение межклеточного матрикса приводит к образованию тромбина и продуктов деградации коллагена, фибрина, фибронектина и т. п. Они могут активировать на лейкоцитах как “*мусорные*” рецепторы, так и TLRs.

Если задача нейтрофилов как одного из основных факторов гуморального иммунитета состоит в обезвреживании патологического инфекционного фактора, в первую очередь грамотрицательных бактерий, то неудивительно, что их хемотаксис активируется эндотоксинами бактерий (ЛПС), *N-формилметионином*, иммунными комплексами, ИЛ-8 или НАБ-1, НАБ-2, тромбоцитарным фактором-4 (ТФ-4; platelet factor-4, PF-4), фрагментами комплемента, лейкотриеном B₄, ПГЕ₂, гистамином, калликреином, продуктами распада коллагена и фибрина, ионами водорода.

Роль макрофагов заключается главным образом в обезвреживании клеток, в которых паразитируют вирусы, некоторые бактерии и грибы, а также в очищении

очага воспаления от погибших клеток, в том числе нейтрофилов, и образовании противовоспалительных медиаторов, разрушающих (арилсульфатаза, гистаминаза, кининаза и т. п.) или нейтрализующих (гепарин, хондроитинсульфат, ингибиторы протеиназ, антифосфолипазы, антиоксиданты, полиамины, липоксины, ИЛ-10, гистамин посредством H_2 -рецепторов) медиаторы воспаления. Хемотаксис моноцитов и Т-лимфоцитов как основных эффекторов клеточного иммунитета и регуляторов завершающей стадии воспаления активируется вирусными РНК, экзотоксинами грамположительных бактерий, продуктами распада нейтрофилов, лимфо- и монохемокинами: МХБ-1, МХБ-2, МХБ-3, МВБ-1 α , МВБ-1 β , регулятором активации, экспрессии и секреции нормальных Т-клеток (regulated on activation normal T-cell expressed and secreted, RANTES), но блокируется H^+ .

Фагоцитоз

В очаге воспаления лейкоциты выполняют различные функции и главная из них — поглощение и переваривание чужеродных частичек (фагоцитоз). Для одноклеточных организмов фагоцитоз является способом питания, а у высших организмов эта функция сохранилась только в некоторых клетках и приобрела защитный характер. Все фагоцитирующие клетки И.И. Мечников разделил на микро- и макрофаги (макрофагоциты). Первые (полиморфноядерные лейкоциты) фагоцитируют микроорганизмы, вторые (моноциты, тканевые макрофаги, гистиоциты) поглощают и крупные частички, в том числе инфицированные и поврежденные клетки и их фрагменты.

Различают четыре стадии фагоцитоза: приближение (хемотаксис), прилипание, поглощение, переваривание. Первая стадия — *хемотаксис* (направленное движение лейкоцитов) — была рассмотрена выше.

Вторая стадия — *прилипание (адгезия)* — объясняется способностью лейкоцитарных рецепторов и интегринов, которые принимают участие в хемотаксисе и были описаны выше, распознавать поверхностные лиганды микроорганизмов, инфицированных и поврежденных собственных клеток, модифицированных компонентов тканей и прочно присоединяться к ним. Определенное значение при этом имеет поверхностный заряд лейкоцитов. Отрицательно заряженные лейкоциты лучше прилипают к объекту с положительным зарядом.

Прилипание фагоцита к объекту фагоцитоза запускает метаболические изменения в микро- и макрофагах, которые носят название “*метаболический взрыв*”. Активируются гексозомонофосфатный шунт и гликолиз, накапливается НАДФ- H^+ , необходимый для дальнейшего образования активных форм кислорода (АФК) или АКР, синтезируются эйкозаноиды, макрофагами выделяются ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α .

Поглощение объекта лейкоцитами — третья стадия — может происходить двумя способами. При первом участок цитоплазмы, контактирующий с объектом, втягивается внутрь клетки, а вместе с ней — и объект. Вторым способом — фагоцит прикасается к объекту своими длинными тонкими псевдоподиями, а затем всем телом подтягивается в сторону объекта и обволакивает его. И в первом, и во втором случае чужеродная частичка оказывается окруженной цитоплазматической мембраной и втянутой внутрь клетки. Происходит взаимодействие опсонинов с опсониновыми рецепторами фагоцитов, а также полимеризация актиновых филаментов. Как результат, образуется своеобразный мешочек с чужеродным телом (фагосома).

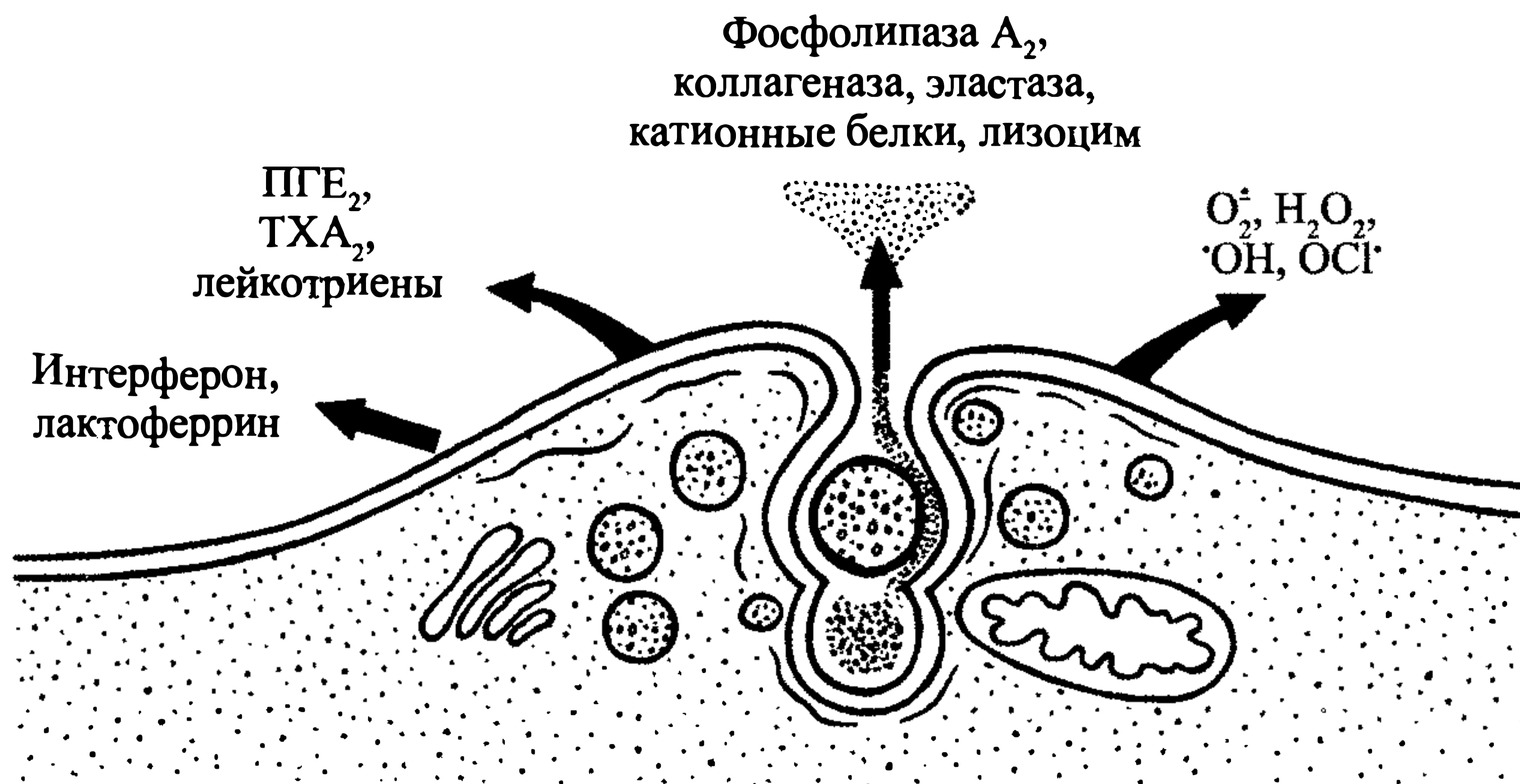


Рис. 34. Вещества, выделяемые активными полинуклеарами в процессе фагоцитоза

Четвертая стадия фагоцитоза — *переваривание (обезвреживание и деградация)*. Лизосома приближается к фагосоме, их мембраны сливаются, образуя единую вакуоль, в которой содержатся поглощенная частичка и лизосомальные ферменты (фаголизосома). В фаголизосомах устанавливается оптимальная для действия ферментов реакция (рН около 5,0) и начинается обезвреживание и переваривание объекта фагоцитоза.

На рис. 34 показан весь “арсенал”, имеющийся в распоряжении активного макрофага, который он применяет на разных этапах фагоцитоза. Следует отметить, что одни лишь активированные лизосомальные ферменты не могут обеспечить достаточное киллерное действие. Эффективность фагоцитоза возрастает, когда в процесс вовлекаются АКР.

Лейкоциты образуют и другие бактерицидные вещества, а при фагоцитозе — активируют их. Это фосфолипаза A_2 , эластаза, коллагеназа, лизоцим, катионные белки (дефензины, катепсины), эозинофильные цитотоксические белки и т. п., которые нарушают структуру мембран микроорганизмов. Общее действие бактерицидных веществ приводит к разрушению объекта фагоцитоза. Кроме того, живые фагоциты во время фагоцитоза и погибшие нейтрофилы выделяют в межклеточное пространство присущие им ферментативные и неферментативные БВ, которые действуют экстрацеллюлярно как на бактерии, так и на собственные клетки. Секреция, контролируемая лейкоцитами лизосомальных ферментов и АКР, возникает при невозможности поглотить патологический объект и является нормальной реакцией активированного фагоцита. АКР индуцируют некробиоз или апоптоз как фагоцитированных, так и близлежащих клеток, а макрофаги фагоцитируют мертвые клетки и их обломки и переваривают их.

Нарушение обмена веществ в очаге воспаления. Интенсивность обмена веществ при воспалении, особенно в центре очага, усиливается. Высвободившиеся из поврежденных лизосом ферменты гидролизуют углеводы, белки, нуклеиновые кислоты, жиры, находящиеся в очаге воспаления. Продукты гидролиза подвергаются действию ферментов гликолиза, активность которых также повышается. Это в

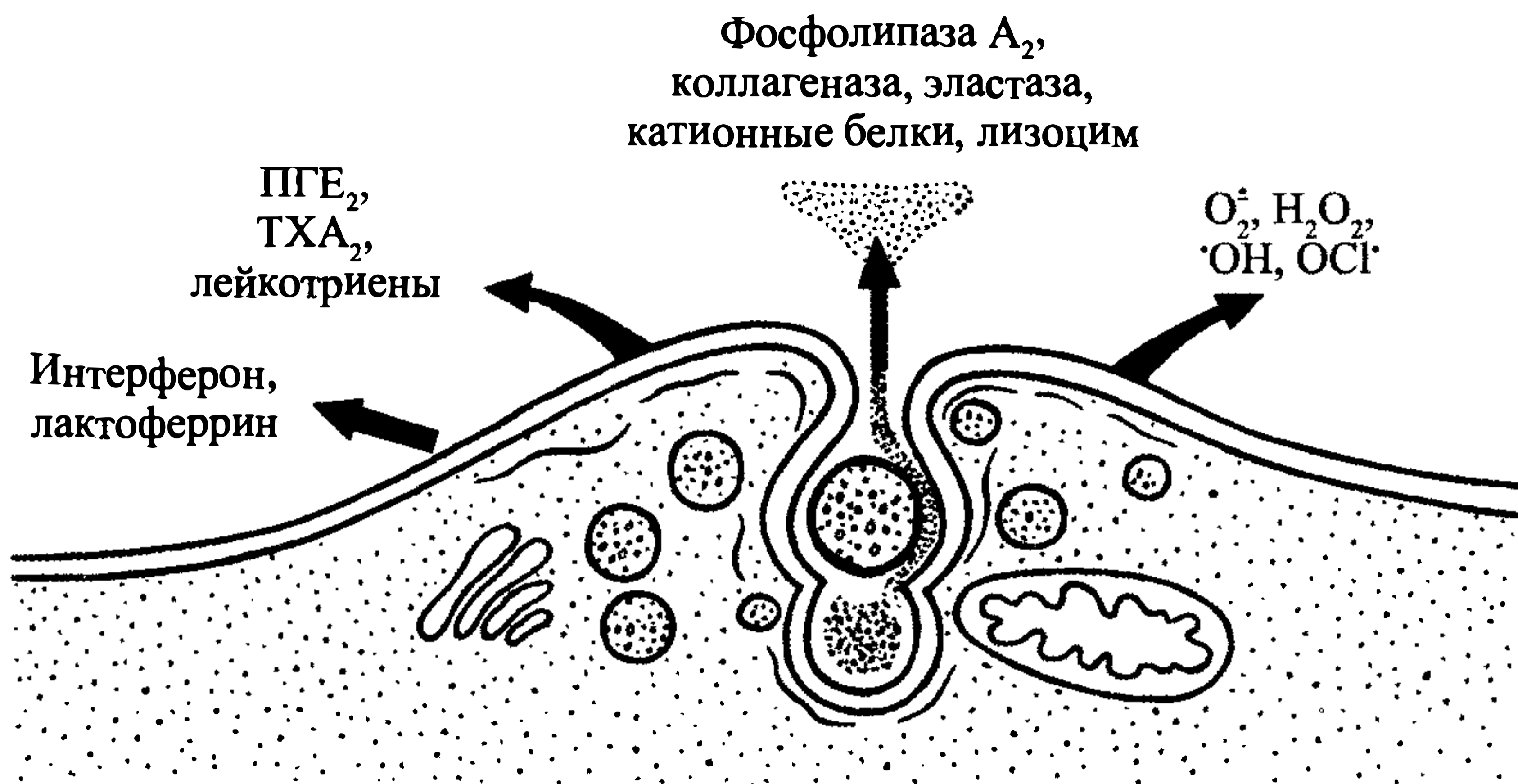


Рис. 34. Вещества, выделяемые активными полинуклеарами в процессе фагоцитоза

Четвертая стадия фагоцитоза — *переваривание (обезвреживание и деградация)*. Лизосома приближается к фагосоме, их мембраны сливаются, образуя единую вакуоль, в которой содержатся поглощенная частичка и лизосомальные ферменты (фаголизосома). В фаголизосомах устанавливается оптимальная для действия ферментов реакция (рН около 5,0) и начинается обезвреживание и переваривание объекта фагоцитоза.

На рис. 34 показан весь “арсенал”, имеющийся в распоряжении активного макрофага, который он применяет на разных этапах фагоцитоза. Следует отметить, что одни лишь активированные лизосомальные ферменты не могут обеспечить достаточное киллерное действие. Эффективность фагоцитоза возрастает, когда в процесс вовлекаются АКР.

Лейкоциты образуют и другие бактерицидные вещества, а при фагоцитозе — активируют их. Это фосфолипаза A_2 , эластаза, коллагеназа, лизоцим, катионные белки (дефензины, катепсины), эозинофильные цитотоксические белки и т. п., которые нарушают структуру мембран микроорганизмов. Общее действие бактерицидных веществ приводит к разрушению объекта фагоцитоза. Кроме того, живые фагоциты во время фагоцитоза и погибшие нейтрофилы выделяют в межклеточное пространство присущие им ферментативные и неферментативные БАВ, которые действуют экстрацеллюлярно как на бактерии, так и на собственные клетки. Секреция, контролируемая лейкоцитами лизосомальных ферментов и АКР, возникает при невозможности поглотить патологический объект и является нормальной реакцией активированного фагоцита. АКР индуцируют некробиоз или апоптоз как фагоцитированных, так и близлежащих клеток, а макрофаги фагоцитируют мертвые клетки и их обломки и переваривают их.

Нарушение обмена веществ в очаге воспаления. Интенсивность обмена веществ при воспалении, особенно в центре очага, усиливается. Высвободившиеся из поврежденных лизосом ферменты гидролизуют углеводы, белки, нуклеиновые кислоты, жиры, находящиеся в очаге воспаления. Продукты гидролиза подвергаются действию ферментов гликолиза, активность которых также повышается. Это в

определенной мере касается и ферментов аэробного окисления. При экспериментальном изучении действия воспалительного фактора (кртонового масла) на кожу выявлено, что потребление кислорода при этом возрастает на 30—35 %, возможно, в основном за счет образования АКР, поскольку оно не угнетается цианидами. Однако это длится недолго — 2—3 ч. Дальнейшая альтерация клеток сопровождается повреждением митохондрий — морфологического субстрата, на котором локализуются ферменты ЦТК и где происходит аэробное окисление и сопряженное с ним окислительное фосфорилирование. Вследствие этого окисление еще больше нарушается в условиях почти неизмененного гликолиза, что приводит к повышению уровня молочной и трикарбоновых кислот (α -кетоглутаровой, яблочной, янтарной). При этом окисление в цикле Кребса не завершается. Угнетается образование углекислоты, снижается дыхательный коэффициент.

Для характеристики метаболизма в очаге воспаления издавна используют термин “пожар обмена”: обмен веществ резко усилен, “горение” происходит не до конца, а с образованием недоокисленных продуктов — полипептидов, жирных кислот, кетоновых тел.

Таким образом, воспаление всегда начинается с усиления обмена веществ. Этим в значительной мере объясняется один из кардинальных признаков процесса — местное повышение температуры. В дальнейшем интенсивность метаболизма ослабляется, а вместе с этим изменяется и его направленность. Если сначала, т. е. в острый период воспаления, преобладают процессы распада, то в дальнейшем — процессы синтеза. Разграничить их по времени почти невозможно. Когда преобладают катаболические процессы, наблюдаются деполимеризация белково-гликозаминогликановых комплексов, распад белков, жиров и углеводов, определяются свободные аминокислоты, полипептиды, аминсахара, уроновые кислоты. Некоторые вновь образованные вещества (кинины, простагландины) принимают участие в регуляции процесса воспаления.

Анаболические процессы проявляются уже на ранних стадиях воспаления, однако преобладают в более поздних стадиях, когда возникают восстановительные (репаративные) тенденции. В результате активирования определенных ферментов усиливается синтез ДНК и РНК. Возрастает активность гистиоцитов и фибробластов. В них активируются процессы окисления и окислительного фосфорилирования, усиливается образование макроэргов.

Физико-химические изменения в очаге воспаления. В результате нарушения тканевого окисления и накопления в тканях недоокисленных продуктов развивается местный метаболический ацидоз. Сначала он компенсируется буферными механизмами, а затем становится декомпенсированным, вследствие чего рН экссудата снижается. Концентрация ионов водорода тем выше, чем интенсивнее воспаление. При остром абсцессе рН гноя может снизиться до 5,3. Вместе с тем со снижением рН в воспаленной ткани повышается осмотическое давление за счет роста онкотического давления. Это является результатом как повышения проницаемости сосудистой стенки и выхода альбуминов из плазмы крови в ткани, так и усиления катаболических процессов: крупные молекулы расщепляются активированными в ходе ацидоза лизосомальными ферментами на более мелкие, их количество, а следовательно, и онкотическое давление возрастают. Изменяется также уровень электролитов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}). В поврежденных клетках повышается концентрация натрия и кальция, а в межклеточной жидкости — уровень

ионов калия, высвобождающихся из погибших клеток. В гнойном экссудате концентрация калия может достигать 25,6—51,1 ммоль/л, тогда как в нормальной межклеточной жидкости она не превышает 5,1 ммоль/л.

Повышение онкотического давления усиливает экссудацию и местный отек. Этим объясняется наличие таких признаков воспаления, как припухлость и боль; последняя появляется в результате напряжения ткани и действия медиаторов воспаления на болевые рецепторы.

Экссудация, которая кроме повышения ОДТ обусловлена увеличением ГДК в условиях артериальной и венозной гиперемии, постепенно приводит к снижению в зоне повреждения концентрации ионов водорода и осмотически активных веществ, нормализации рН и осмотического давления, что способствует эмиграции моноцитов-макрофагов и лимфоцитов, завершению фагоцитоза и очищению очага воспаления от патологических факторов и поврежденных тканей.

Только после обезвреживания патологического флогогенного фактора, затухания процессов альтерации и экссудации, очищения очага воспаления от обломков клеток и провоспалительных медиаторов возможна репарация дефектов поврежденных тканей.

Пролиферация и репарация

Разрушительные процессы постепенно прекращаются и начинаются восстановительные. Прежде всего это размножение клеток и замещение дефекта ткани. Главным условием для их осуществления является “затухание” воспалительного процесса: обезвреживание, деградация и удаление инфекционных факторов и некротизированных тканей; ингибция гидролитических ферментов; дезактивация медиаторов воспаления; расщепление и выведение токсических веществ.

Основными регуляторами перевода воспаления с рельсов катаболизма на путь заживления служат “альтернативно активированные” макрофаги, образующиеся из моноцитов-иммигрантов.

“Классическая активация” макрофагов осуществляется инфекционными факторами и цитокинами, которые продуцируются Т-хелперами 1-го типа (γ -ИФ, ИЛ-2, ФНО- α) после их активации АПК. Такие макрофаги продуцируют провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , RANTES), NO, протеолитические ферменты, адгезивные белки и т. п.

“Альтернативная активация” макрофагов происходит благодаря ИЛ-4 и ИЛ-13, синтезируемым Т-хелперами 2-го типа. Эти макрофаги продуцируют противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13), ингибиторы протеиназ, хондроитинсульфат, гепарин, фибронектин, полиамины, антиоксиданты, антифосфолипазы, факторы роста.

Противовоспалительное действие ИЛ-10 обусловлено ингибирующим влиянием этого интерлейкина на функцию Т-хелперов 1-го типа. ИЛ-4 и ИЛ-13 угнетают продукцию провоспалительных ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , уменьшают активность Т-хелперов 1-го типа за счет торможения действия γ -ИФ, а также снижают цитотоксичность макрофагов и Т-киллеров.

Среди *ингибиторов протеиназ* важнейшую роль играет α_2 -макроглобулин (α_2 -М). Этот белок имеет широкий спектр действия, является основным ингибитором кининообразующих ферментов крови и, следовательно, устраняет эффект кини-

нов: расширение сосудов и повышение проницаемости их стенки. Кроме того, он угнетает большинство протеиназ лейкоцитов, в том числе коллагеназу и эластазу, защищая от разрушения элементы соединительной ткани. Наконец, α_2 -М может связываться с мембранами нейтрофильных гранулоцитов и таким образом тормозить их реакцию на С3а и С5а (хемотаксис). Контроль воспаления осуществляют и другие ингибиторы, в том числе α_1 -антихимотрипсин, который тормозит активность катепсина G и химотрипсина. Антитромбин III и α_2 -антифибринолизин угнетают сериновые ферменты и являются основными ингибиторами систем коагуляции, фибринолиза и комплемента.

Хондроитинсульфат стабилизирует сосудистую стенку, снижает ее проницаемость и тормозит экссудацию.

Гепарин ингибирует активность комплемента, кининов, биогенных аминов, вместе с фибронектином входит в состав межклеточного матрикса.

Полиамины (спермин, спермидин, кадаверин, путресцин) уменьшают проницаемость сосудистой стенки и значительно ускоряют пролиферацию клеток.

Кислородные радикалы, вырабатываемые лейкоцитами в начале воспалительного процесса для обезвреживания инфекционных факторов, разрушают и собственные клетки. Мощным источником ферментативных и неферментативных *антиоксидантов* также являются макрофаги. Основную защитную роль при этом играют прежде всего два фермента: глутатионредуктаза и глутатионпероксидаза. Первая переносит водород на окисленный глутатион, а вторая — отбирает этот водород и переносит на H_2O_2 или его производные, вследствие чего образуются неактивные молекулы. Обезвреживание супероксидного аниона обеспечивает фермент супероксиддисмутаза ($2O_2^{\cdot-} + 2H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$). Определенную роль играет каталаза, освобождающая клетки от избытка пероксида водорода ($2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$). Снижение уровня железа и меди с помощью их связывания лактоферрином лейкоцитов, СРП, ферритином, трансферрином минимизирует формирование агрессивного гидроксильного радикала. Церулоплазмин, который является феррооксидазой, окисляет Fe^{2+} до Fe^{3+} , что также блокирует реакцию Фентона и образование $\cdot OH^-$.

В инактивации клеток воспаления кроме местных большую роль играют общие факторы, в том числе эндокринные. Гормон коркового вещества надпочечников гидрокортизон тормозит синтез вазоактивных веществ в клетках, вызывает лимфопению, уменьшает количество базофильных и эозинофильных гранулоцитов. Кроме того, он стабилизирует мембраны лизосом и тормозит синтез эйкозаноидов благодаря стимуляции синтеза в макрофагах *антифосфолипаз*, угнетающих фосфолипазу A_2 .

Помимо того что после обезвреживания инфекционного фактора прекращают вырабатываться одни медиаторы и начинают синтезироваться другие, на действие того же медиатора клетка может дать совсем иной ответ, поскольку на ее поверхности возникают другие рецепторы, а предыдущие идут внутрь (интернализация). Это, вероятно, связано с влиянием на клетки-мишени макрофагальных цитокинов.

Так, гистамин — типичный фактор воспаления, однако его эффект в конце воспаления может отличаться от того, который был в начале. Если на эффекторных клетках в данный момент экспрессированы (представлены) H_1 -рецепторы, то эффект будет провоспалительным, а если H_2 — противовоспалительным. Гиста-

мин, действуя на H_2 -рецепторы нейтрофильных гранулоцитов, тормозит их хемотаксис, фагоцитарную активность, высвобождение лизосомальных гидролаз.

О сложных отношениях между клетками воспаления свидетельствует такой факт. Базофильные гранулоциты во время дегрануляции выделяют два медиатора воспаления — гистамин и лейкотриен, а в эозинофильных гранулоцитах содержатся два фермента, разрушающих эти медиаторы, — гистаминаза и арилсульфатаза. Кроме того, в базофильных гранулоцитах есть еще одно вещество, которое “привлекает” эозинофильные гранулоциты. Это фактор эмиграции эозинофилов. В конце концов эозинофильные гранулоциты, эмигрирующие в зону воспаления, разрушают медиаторы, выделенные базофильными гранулоцитами, и тем самым “гасят” воспаление.

К основным регуляторам пролиферации клеток относятся полипептиды, имеющие название *факторов роста*. Они являются лигандами, взаимодействующими со специфическими поверхностными рецепторами клеток, цитоплазматический домен которых чаще всего содержит фермент тирозинкиназу. Связывание фактора роста с соответствующим рецептором приводит к его димеризации и активации посредством самофосфорилирования рецепторного тирозина. Активированный рецептор фосфорилирует и активирует каскад ферментов и структурных белков. Основным ферментом тирозинкиназного каскада является Ras-белок — мембранная ГТФаза. Активация Ras обуславливает активацию внутриклеточных киназ, первая из которых Raf-1 — серин-треонинкиназа, а далее — тирозиновые и треониновые киназы, которые активируют циклины, циклинзависимые киназы (ЦЗК), ядерные транскрипционные факторы и другие регуляторные белки, необходимые для стимуляции транскрипции генов, в том числе протоонкогенов, контролирующих запуск клеточного цикла, синтез рибосом и трансляцию белков. Для активации клеточного цикла прежде всего необходимы белки циклины и ЦЗК. Комплексы активированных ЦЗК и циклинов фосфорилируют белки, которые регулируют фазовые переходы клеточного цикла. Так, для перехода из фазы G_1 (пресинтетическая) в фазу S (синтез ДНК) необходимы циклины D и ЦЗК 2, ЦЗК 4, ЦЗК 5, а для перехода из G_2 в M (митоз) — циклин B и ЦЗК 1. Активность комплексов ЦЗК и циклинов в свою очередь контролируется белковыми ингибиторами ЦЗК (p15, p16, p21, p27 и p57). Некоторые факторы роста могут прекращать синтез этих ингибиторов.

Хотя факторы роста образуются различными клетками (лимфоцитами, эндотелиоцитами, кератиноцитами, неисчерченными миоцитами, лаброцитами, фибробластами, тромбоцитами и т. п.), главным их источником являются “альтернативно активированные” макрофаги. Кроме деления клеток факторы роста могут влиять на дифференциацию и активацию клеток, их хемотаксис, синтез ими элементов межклеточного матрикса и ангиогенез. Факторы роста могут оказывать общее действие или влиять на определенную разновидность клеток.

К важнейшим стимуляторам пролиферации и репарации с широким спектром действия относятся: эпидермальный фактор роста (ЭФР, EGF), фактор роста тромбоцитов (ФРТ, PDGF), фактор роста фибробластов (ФРФ, FGF), трансформирующие факторы роста (ТФР- α , TGF- α и ТФР- β , TGF- β), инсулиноподобный фактор роста 1 (соматомедин С). Считается, что соматомедины опосредуют митогенную активность и анаболические эффекты соматотропина — гормона аденогипофиза, особенно в первые два десятилетия жизни. В свою очередь, ми-

тогенное влияние соматомединов на хондроциты, остеобласты, миоциты опосредуется выработкой в тканях полиаминов. Тем временем соматотропин, инсулин и ангиотензин II, а также ИЛ-1—ИЛ-6 и ФНО вследствие прямого стимулирующего влияния на пролиферацию и анаболизм клеток различного типа также можно условно причислить к факторам роста или, точнее, вспомогательным факторам пролиферации универсального назначения. Кроме того, выраженное неспецифическое влияние на процессы репарации оказывают гормоны щитовидной железы и андрогены. Так, при дефиците тиреоидных гормонов эффекты соматотропина и соматомединов значительно угнетаются.

К факторам роста с выраженной специфичностью влияния можно отнести: сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР, ангиогенин, VEGF), фактор роста нервов (ФРН, NGF), эритропоэтин (ЭП, EPO), фактор роста кератиноцитов (ФРК, KGF), гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста (ГС-ЭФР, HB-EGF) и др.

Иногда рецепторы факторов роста вместо тирозинкиназного содержат серин-треонинкиназный домен, например рецептор ТФР- β . Этот фактор роста и его изоформы принимают участие в процессах эмбриогенеза, морфогенеза хрящей, костей и половых органов. На протяжении всего филогенеза ТФР- β трансформирует мультипотентные и соматические (взрослые) стволовые клетки в различные клетки-предшественники и обеспечивает тем самым тканевое многообразие. При воспалении ТФР- β стимулирует синтез белков внеклеточного матрикса и сломанных костей, оказывает хемотаксическое влияние на нейтрофилы, моноциты, фибробласты и гладкомышечные клетки. Особенностью этого фактора является то, что он тормозит клеточный цикл и угнетает пролиферацию и функцию лимфоцитов, эндотелиоцитов и эпителиальных клеток.

Для предотвращения избыточного количества клеток существуют и другие факторы, тормозящие их деление. К ним, в частности, относятся тканеспецифические гликопротеиды — *кейлоны*. Эти вещества синтезируются и депонируются в зрелых клетках. Когда последних становится мало, уменьшается и количество кейлонов, а следовательно, ослабляется эффект торможения — размножение клеток ускоряется. Для очага воспаления после альтерации характерно малое количество зрелых клеток, а значит, низкое содержание кейлонов — депрессоров деления. Когда в результате пролиферации количество клеток восстанавливается, повышается также концентрация кейлонов, а следовательно, усиливается их паракринное тормозящее влияние на деление клеток, способных к пролиферации.

Кроме того, клеточное деление может угнетаться вследствие *контактного торможения*, которое осуществляется посредством передачи сигналов от клеток или внеклеточного матрикса через интегриновые рецепторы, описанные выше. Увеличение количества клеток приводит к контакту интегриновых рецепторов с их лигандами, вследствие чего активируются механизмы торможения клеточного деления.

Среди гормональных ингибиторов роста следует отметить глюкокортикоиды. Кроме того, важную роль в прекращении деления клеток и дальнейшей их дифференцировке играет увеличение соотношения цАМФ/цГМФ. Наконец, угнетающее влияние на клеточную пролиферацию оказывают соматостатины вследствие замедления секреции соматотропина и соматомединов.

Когда воспалительный фактор обезврежен и/или локализован, дальнейшие процессы направлены на то, чтобы очаг воспаления, ограниченный от остальных тканей, очистить, а затем заменить его новой, здоровой тканью, что достигается посредством репарации, которая является комбинацией регенерации и фиброплазии.

Регенерация — это пролиферация (размножение) предшественников оставшихся паренхиматозных клеток. В этом случае происходит замена утраченных клеток клетками того же типа. Регенерация характерна для тканей, клетки которых постоянно пролиферируют (эпителиальная и кроветворная) и тканей, которые в норме имеют низкий уровень репликации, но при необходимости под влиянием соответствующих факторов роста могут начать компенсаторную гиперплазию (гладкомышечные клетки, паренхиматозные клетки печени, почек и поджелудочной железы). Регенерация осуществляется за счет активации взрослых (соматических, унипотентных) стволовых клеток, обладающих ограниченной способностью к дифференциации, но высокой способностью к пролиферации (например, гемопоэтические стволовые клетки, печеночные стволовые клетки и др.).

При повреждении тканей, клетки которых в постнатальный период не делятся или регенерируют в очень ограниченном количестве (нервная и поперечно-исчерченная мышечная ткани), а также при деструкции больших массивов клеток с повреждением базальных мембран и внеклеточного матрикса замещение дефекта происходит путем **фиброплазии — размножения мезенхимальных клеток стромы с дальнейшей дифференцировкой их в фибробласты, продукцией фибробластами коллагена и гликозаминогликанов, из которых формируются фибриллярные структуры и грануляционная ткань, трансформирующиеся в соединительную ткань.**

Восстановление и новообразование соединительной ткани (фиброплазия) осуществляются вследствие усиления пролиферации фибробластов, эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток под влиянием ЭФР, ФРТ, ФРФ, ТФР- α , СЭФР и т. п. Фиброплазия возможна даже при полной гибели ткани, в случае попадания в поврежденную ткань стромальных (мезенхимальных) стволовых клеток красного костного мозга, которые являются мультипотентными. Такие клетки под влиянием ТФР- β могут превращаться в фибробласты, адипоциты, хондроциты, остеобласты, миобласты и эндотелиоциты.

К основным эффекторам фиброплазии относятся **фибробласты**, которые активно пролиферируют и синтезируют коллаген, эластин, коллагенассоциированные белки и протеогликаны, представляющие основу межклеточного вещества соединительной ткани. Нити коллагена в межклеточном пространстве размещаются в определенном порядке и выполняют не только механическую (растяжение, сжатие), но и структурную (порядок размещения фибробластов, эпителиальных и других клеток) функцию.

Фундаментальным процессом, обеспечивающим репарацию поврежденных тканей, является **ангиогенез**, который может быть результатом разветвления и разрастания имеющихся сосудов или образования новых сосудов из стволовых клеток костного мозга. Последние получили название “эндотелиальные клетки-предшественники” (ЭКП). Пролиферация и миграция эндотелиоцитов и ЭКП и дифференциация ЭКП в эндотелиоциты стимулируются СЭФР (ангиогенином). В свою очередь транскрипция СЭФР и экспрессия его рецепторов стимулируется

некоторыми цитокинами и такими факторами роста, как ТФР- β , ТФР- α , ФРТ, а также транскрипционным фактором NIF, который активируется при развитии гипоксии. Последнее объясняет тот факт, что движение (таксис) эндотелиоцитов и ЭКП осуществляется по градиенту кислорода (в сторону, где его меньше). Гипоксия также стимулирует экспрессию β_3 -интегринов на поверхности эндотелиоцитов, что способствует взаимодействию эндотелиоцитов при образовании капиллярных цилиндров.

Новообразованные сосуды очень ломкие и нуждаются в стабилизации. Для этого мобилизуются перициты, гладкомышечные клетки и белки внеклеточного матрикса. Вовлечение перицитов стимулируется ангиопоэтинами, гладкомышечных клеток — ФРТ, а повышение синтеза белков соединительной ткани — ТФР- β . Кроме фибробластов белки внеклеточного матрикса могут продуцироваться гладкомышечными клетками, макрофагами, а некоторые — и эндотелиоцитами. В случае повреждения базальной мембраны меди сосудов *гладкомышечные клетки* под влиянием ФРТ и ФРФ теряют миозиновые фибриллы, пролиферируют, мигрируют и при участии ТФР- β , как и фибробласты, вырабатывают коллаген, эластин и гликозаминогликаны. Когда васкуляризация достигает максимального уровня, дальнейшее образование сосудов прекращается под контролем общих и местных факторов, которые могут как стимулировать, так и тормозить пролиферацию.

Миграция, пролиферация, полярность и функциональная активность клеток обусловлены их взаимодействием с компонентами межклеточного вещества. Образование структурированных, функционально активных тканей возможно лишь благодаря распознаванию якорных молекул коллагеновых и эластичных волокон и гликозаминогликанов базальных мембран поверхностными структурами клеток. Связь интегриновых рецепторов клеток с внеклеточным матриксом осуществляют клейкие коллагенассоциированные гликопротеиды (фибронектин, ламинин, тромбоспондин) и протеогликаны (синдекан). Интегриновые рецепторы, посредством белков талина и винкулина, взаимодействующих с внутриклеточным цитоскелетом, связывают волокна межклеточного вещества с актиновыми микрофиламентами клеток. Все это обеспечивает восстановление целостности, структурированности и стабильности тканей после повреждения. Если целостность базальных мембран, основным адгезивным белком которых является ламинин, не восстановлена или нарушено взаимодействие цитоскелета клеток и внеклеточного матрикса, возникает нарушение структуры и функции органа с образованием островков паренхиматозных клеток между избыточными скоплениями соединительной ткани (в качестве примера — цирроз печени).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выраженность проявлений воспаления зависит не только от причинного фактора, но и от *реактивности организма*. Если реакция организма на флогогенный фактор не выходит за пределы наблюдаемой чаще всего, такое воспаление называется *нормергическим* (Рессле). При развитии лишь слабо выраженной затяжной реакции с преобладанием альтерации воспаление называется *гипергическим*. Оно наблюдается, например, во время голодания. Тем не менее в некоторых случаях течение воспаления настолько интенсивное, что возникает несоответствие

между силой раздражителя и реакцией — ответом (местным и общим) организма. Такое воспаление получило название *гиперергического*. Его особенность заключается в том, что в основном оно развивается на иммунной (аллергической) основе (А.И. Струков).

В зависимости от характера доминирующего местного процесса (альтерация, экссудация или пролиферация) различают три вида воспаления.

При *альтеративном воспалении* преобладают повреждение, дистрофия, некроз. Как правило, оно наблюдается в паренхиматозных органах при инфекционных болезнях, сопровождающихся выраженной интоксикацией (казеозный распад надпочечников или легких у больных туберкулезом).

Экссудативное воспаление проявляется значительным нарушением кровообращения с признаками экссудации и эмиграции лейкоцитов. По характеру экссудата различают *серозное, гнойное, геморрагическое, фибринозное, смешанное воспаление*. Если воспаление охватывает слизистую оболочку (например, дыхательных путей или пищеварительного канала), а экссудат содержит много слизи, это свидетельствует о *катаральном воспалении*.

Пролиферативное, или продуктивное, воспаление определяется преимущественным размножением клеток гематогенного и гистиогенного происхождения. В очаге воспаления образуются клеточные инфильтраты, которые в зависимости от характера клеток подразделяют на круглоклеточные (лимфоциты, гистиоциты), плазмоклеточные, эозинофильно-клеточные, эпителиоидно-клеточные, макрофагальные. В процессе воспаления клетки с законченным циклом развития (зрелые) гибнут, а мезенхимальные клетки подвергаются трансформации и дифференцировке, вследствие чего образуется новая соединительная ткань. Орган или его часть пронизывается соединительнотканью тяжами. В поздних стадиях воспаления это может привести к циррозу.

По характеру течения воспаление подразделяют на острое и хроническое. *Острое воспаление* завершается после устранения причинного фактора. Однако если биологический возбудитель содержится в тканях либо флогогенный фактор не подвергается метаболическим преобразованиям (например, кристаллы кремния при силикозе, кристаллы уратов при подагре, инородные тела и др.), то воспаление приобретает хроническое течение. Для данного вида воспаления характерны признаки альтерации и экссудации, а также развернутой пролиферации. Именно такое сочетание альтеративно-экссудативных и пролиферативных проявлений преимущественно мононуклеарной инфильтрации лимфоцитами и макрофагами поврежденных тканей определяет характер *хронического воспаления*.

ФОРМИРОВАНИЕ ОБЩЕЙ ТЕОРИИ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

Первую теорию воспаления сформулировал Ю. Конгейм (1887). Он считал, что все клинические признаки воспаления объясняются нарушением микроциркуляции. Расширение артериол и усиленный приток артериальной крови в очаг воспаления обуславливают жар и покраснение, повышение проницаемости капилляров — припухлость, образование инфильтрата — сдавление нервов и боль, а в сочетании — нарушение функции. *Сосудистая теория воспаления Ю. Конгейма* благодаря своей доходчивости и простоте приобрела значительное распростране-

ние. Современные электронно- и биомикроскопические исследования дают новые подтверждения основных положений этой теории.

Вторая *теория воспаления, биологическая*, принадлежит И.И. Мечникову (1892). Для трактовки воспаления он использовал широкий биологический подход: воспаление рассматривается как реакция приспособления и защиты от вредных факторов. Большое значение в механизме борьбы с “агрессором” И.И. Мечников придавал фагоцитозу. Все предшественники ученого рассматривали воспаление как местный процесс. И.И. Мечников представлял воспаление как процесс, который развивается в организме на всех его уровнях: клеточном (фагоцитоз), системном (иммунная система), целостном (эволюция воспаления с эволюцией организмов).

Следующая обобщающая теория воспаления возникла в связи с глубокими физико-химическими и патохимическими исследованиями данного процесса. Доказав, что при воспалении наблюдаются тканевой ацидоз и повышение онкотического давления, Шаде (1923) предложил *физико-химическую теорию воспаления*. Именно с этих позиций он объяснял известную местную клиническую пентаду симптомов воспаления, определенных еще врачами древности.

В. Менкин (1948), используя в собственных опытах передовые для своего времени методы биологической химии и техники препарирования, выделил специфические для развития воспаления вещества: лейкотаксин, экссудин, пирексин, некрозин, фактор лейкоцитоза и др. Не все из того, что предусматривал В. Менкин, подтвердилось, однако он заложил основы *биохимической теории воспаления*.

В настоящее время патогенез воспаления рассматривается значительно шире. Существуют попытки обобщить накопленные данные по этому вопросу и построить современную теорию воспаления, используя исследования молекулярной биологии и медицины.

ЗНАЧЕНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ ДЛЯ ОРГАНИЗМА

Процесс воспаления, как и любой патологический процесс, по своей сути является противоречивым. Он объединяет и мобилизацию защитных сил организма, и повреждения (поломку). Возникнув в филогенезе как явление приспособительное, воспаление сохранило это свойство и у высших животных. Организм защищается от влияния чужеродных и вредных для него факторов отграничением очага воспаления. Это предотвращает распространение и генерализацию воспалительного процесса, сосредоточивая борьбу с вредным фактором в одном месте. Очаг воспаления не только фиксирует все, что содержится в нем, но и поглощает токсические вещества, циркулирующие в крови, вследствие образования вокруг очага своеобразного барьера с односторонней проницаемостью. Вначале он формируется в результате закупорки отводящих лимфатических и кровеносных сосудов и за счет блокады внесосудистого тканевого транспорта, а в дальнейшем — вследствие размножения соединительнотканых клеток и формирования грануляционного вала на границе нормальной и пораженной тканей. Защитная роль воспалительного барьера наглядно продемонстрирована в эксперименте со стрихнином, смертельная доза которого, введенная в очаг воспаления, не вызывает гибель животных.

В очаге воспаления создаются неблагоприятные условия для микроорганизмов. В этом важную роль играют фагоциты и специфические антитела, а также ферменты и основные белки. Целебные свойства воспаления особенно четко проявляются в стадии пролиферации и репарации.

Тем не менее все вышеизложенное отображает лишь одну (положительную) сторону воспаления. Другая, противоположная, заключается в том, что воспаление всегда несет в себе элемент разрушения. Борьба с “агрессором” в очаге воспаления неизбежно сопровождается гибелью собственных клеток. В некоторых случаях начинает преобладать альтерация, что приводит к гибели ткани или даже целого органа. Экссудация может обусловить нарушение трофики ткани, ферментативное ее расплавление, гипоксию и общую интоксикацию. И.И. Мечников писал: “Целительная сила природы, главный элемент которой составляет воспалительная реакция, еще не является приспособлением, достигшим совершенства”.

Представление о воспалении как о патологическом процессе, в котором защитное и собственно патологическое находятся в единстве и борьбе, стимулирует врача к действию.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ИММУНИТЕТА

ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ И СТРУКТУРА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Главной функцией иммунной системы является *поддержание антигенного гомеостаза* в организме. При этом иммунная система обеспечивает связывание и разрушение как инфекционных, так и неинфекционных антигенов, выполняя тем самым *защитную функцию*.

Защита (устойчивость, резистентность) организма против чужеродных инфекционных и неинфекционных, например опухолевых, антигенов определяется как иммунитет, который бывает врожденным (естественным) и приобретенным (адаптивным).

Механизмы врожденного иммунитета неспецифичны и направлены против любого возбудителя болезней. Эти механизмы включаются быстро, но имеют недостатки: иногда действуют неадекватно и лишены иммунологической памяти. Они делятся на клеточные, гуморальные и дополнительные.

Клеточные механизмы врожденного иммунитета осуществляются с помощью *моноцитов и тучных клеток, нейтрофилов, эозинофилов и натуральных (естественных) киллеров (НК, natural killer, NK)*.

К **гуморальным механизмам** врожденного иммунитета относятся *комплемент, белок пропердин, активирующий систему комплемента по альтернативному пути, антибактериальный белок — β -лизин, лактоферрин, отбирающий у микробов железо, а также противовирусные α - и β -интерфероны*.

В группу **дополнительных механизмов** врожденного иммунитета входят *внешние и внутренние барьеры (неповрежденная кожа и слизистые оболочки), хлоридная кислота желудочного сока, жирные кислоты сальных желез, молочная кислота вагинального секрета и потовых желез, лизоцим слезной жидкости и слюны, другие секреты, удаляющие микроорганизмы, кислород в тканях (против анаэробных микробов), температура тела*.

Приобретенный иммунитет формируется после первого попадания возбудителя в организм и его фагоцитоза АПК. Этот иммунитет является специфическим к возбудителю, сохраняет иммунологическую память об антигене, а потому скорость и сила реакции иммунной системы на антиген значительно возрастают при повторном контакте с ним.

Механизмы приобретенного (адаптивного) иммунитета также подразделяют на клеточные и гуморальные.

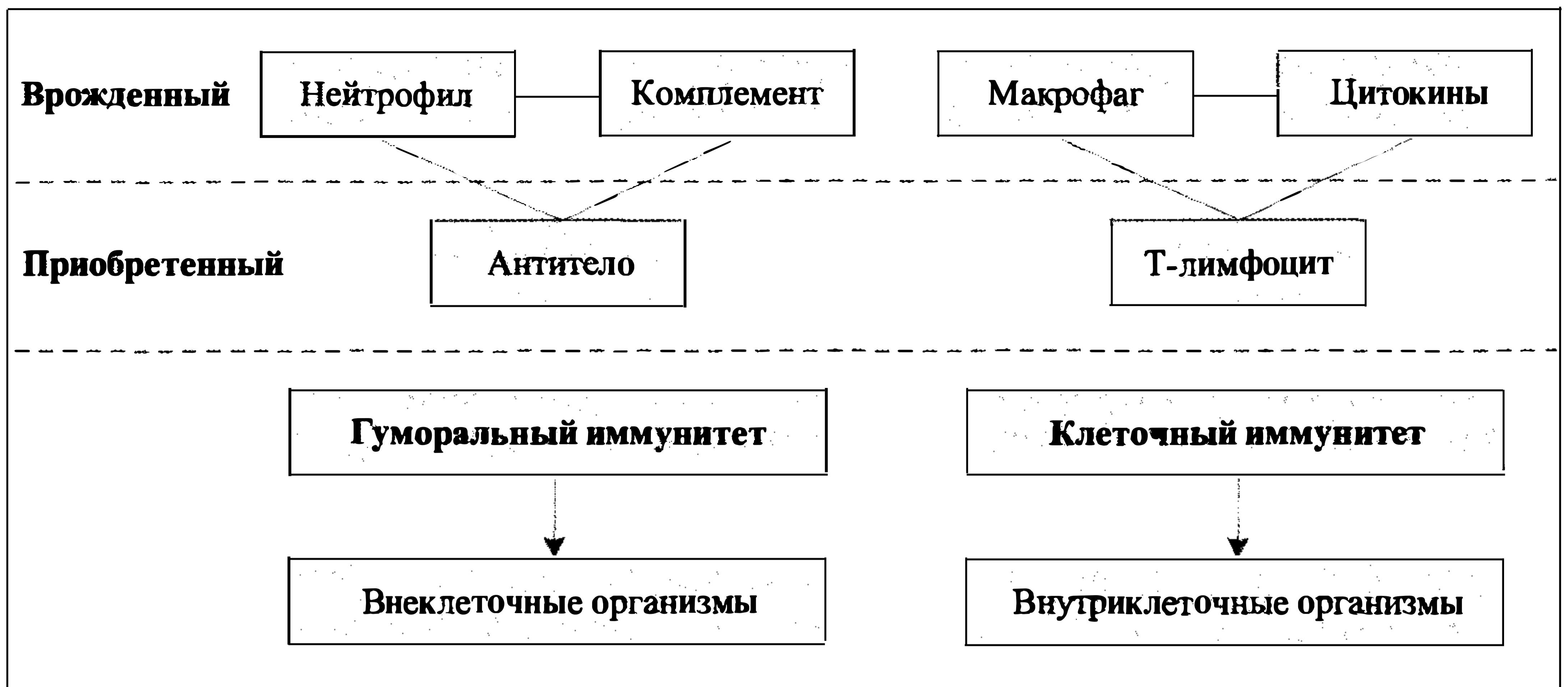


Схема 10. Две триады гуморальных и клеточных механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, обеспечивающих гуморальный иммунитет (защита от внеклеточных агентов) и клеточный иммунитет (защита от опухолевых клеток и внутриклеточных чужеродных агентов) (по А. Ройту, 1991)

Клеточные механизмы приобретенного иммунитета реализуются *Т-лимфоцитами* при участии *АПК* (макрофагов, дендритных клеток соединительной ткани, звездчатых ретикулоэндотелиоцитов лимфоидных органов, клеток Лангерганса эпителия кожи, М-клеток лимфатических фолликулов пищеварительного канала, эпителиальных клеток тимуса и В-лимфоцитов).

Гуморальные механизмы приобретенного иммунитета представлены *иммуноглобулинами*, вырабатываемыми В-лимфоцитами, и *цитокинами*, которые синтезируются активированными Т-лимфоцитами и моноцитами-макрофагами.

В зависимости от того, где содержатся чужеродные антигены, **иммунитет в функциональном аспекте** также можно разделить (схема 10) на гуморальный (внеклеточный) и клеточный (противоклеточный).

Гуморальный иммунитет (не следует путать с гуморальными механизмами иммунитета) обеспечивает резистентность к внеклеточным антигенам (гноеродные бактерии, гельминты), которые содержатся в плазме крови и тканевой жидкости вне клеток организма. Такой иммунитет обеспечивается согласованным действием комплемента, нейтрофилов, эозинофилов (неспецифические врожденные механизмы), а также В-лимфоцитов и иммуноглобулинов (специфические приобретенные механизмы). При гуморальном иммунитете во вторичном иммунном ответе в роли главных АПК и клеток памяти выступают В-лимфоциты. Они могут распознавать и захватывать антиген в очень низких концентрациях посредством мембранных рецепторов, представленных молекулами IgM или IgD.

Клеточный иммунитет (не следует путать с клеточными механизмами иммунитета) состоит в обезвреживании опухолевых клеток и клеток, в которых паразитируют вирусы, грибы, простейшие (хламидии, риккетсии) и некоторые бактерии (микобактерии туберкулеза, возбудители лепры, сифилиса, гонореи, бруцеллеза и др.). Такой иммунитет обеспечивается НК (неспецифический врожденный

механизм) и дендритными клетками, макрофагами, Т-лимфоцитами, монокинами и лимфокинами (специфические приобретенные механизмы).

Из вышеизложенного видно, что неспецифический врожденный и специфический приобретенный типы иммунитета очень тесно взаимодействуют между собой, поддерживают и дополняют друг друга.

Иммунная система состоит из *центральных органов* (костный мозг, вилочковая железа (тимус), фабрициева сумка птиц и ее аналог у человека) и *периферических органов* (селезенка, лимфатические узлы, лимфоидная ткань пищеварительной системы, миндалина). Кроме того, в систему входят подвижные иммуноциты — лимфоциты, которые переносятся кровью и лимфой.

Антигенами являются различные по структуре и происхождению вещества, обуславливающие иммунные реакции. Различают антигены полные и неполные (гаптен). В отличие от полных антигенов гаптены могут служить причиной иммунной реакции в комплексе с крупномолекулярным носителем-белком.

Генез и функция Т- и В-лимфоцитов. К основным эффекторам иммунного ответа относятся два вида иммуноцитов: Т-лимфоциты (тимусзависимые) и В-лимфоциты (зависимые от фабрициевой сумки у птиц и ее аналога у человека). Т-лимфоциты осуществляют клеточные иммунные реакции. В-лимфоциты, вырабатывающие иммуноглобулины (антитела), обеспечивают гуморальные иммунные реакции.

Обе линии лимфоцитов развиваются из общей кроветворной частично дифференцированной мультипотентной стволовой клетки. Т-лимфоциты образуются из клетки-предшественника в тимусе, В-лимфоциты — у птиц в фабрициевой сумке, аналогом которой у человека, очевидно, является эмбриональная печень, а после рождения — костный мозг.

Виды Т-лимфоцитов. Субпопуляции лимфоцитов отличаются как рецепторами, специфическими к антигену, так и своими функциями. Кроме того, согласно международной классификации лимфоциты различают по наличию определенных трансмембранных гликопротеинов — *маркерных антигенов клеток*, которые также называются кластерами дифференциации (cluster of differentiation, CD). Т-лимфоциты, доля которых в крови составляет 65—80 % от общего количества лимфоцитов, подразделяются на две большие группы.

1. *Т-лимфоциты-хелперы* (Тх) имеют на своей поверхности CD4 и распознают чужеродные антигены только после их ограниченного протеолиза (процессинга) и экспрессии на своей поверхности макрофагами и другими АПК в комплексе с антигенами главного комплекса гистосовместимости (ГКГС; major histocompatibility complex, МНС) II класса. Основная роль Тх заключается в активации В-лимфоцитов, лимфоцитов-киллеров, натуральных киллеров и макрофагов.

2. *Т-лимфоциты-киллеры* (Тк; от англ. *killer* — убийца) несут на своей поверхности CD8 и распознают чужеродные антигены на клетке, содержащей ядро, в комплексе с антигенами ГКГС I класса. Основная их функция — запуск цитолитической реакции или апоптоза в опухолевых или инфицированных клетках.

Кроме того, существует небольшая популяция $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов, которые в отличие от других Т-лимфоцитов в качестве рецептора вместо α - и β -субъединиц имеют γ - и δ -субъединицы. Они не взаимодействуют с антигенами ГКГС, а реагируют на липидные антигены и гликопротеины бактерий и вирусов, а также белки теплового шока и другие повреждающие антигены.

Т-хелперы в свою очередь подразделяют на Тх 0-го, 1-го, 2-го и 17-го типа (Тх0, Тх1, Тх2, Тх17):

- лимфоциты Тх0 (“наивные”) — это предшественники других видов Т-хелперов. В частности под влиянием ИЛ-12, который продуцируется активированными АПК, Тх0 дифференцируются на Тх1, под влиянием ИЛ-4, вырабатываемых тучными клетками, — на Тх2, а в случае последовательного действия ТФР-β, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-21 и особенно ИЛ-23 — на Тх17;

- Тх 1-го типа продуцируют ИЛ-2, γ-ИФ и ФНО-α, которые активируют макрофаги, Т-киллеры и НК, обеспечивая усиление клеточного иммунитета, в том числе защиту от внутриклеточной инфекции;

- Тх 2-го типа продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13, которые способствуют превращению В-лимфоцитов в плазматические клетки, повышают синтез иммуноглобулинов и тем самым усиливают гуморальный иммунитет;

- Тх 17-го типа вырабатывают преимущественно ИЛ-17, объединяющий ряд цитокинов (ИЛ-17А, ИЛ-17I, ИЛ-17С, ИЛ-17D, ИЛ-17Е и ИЛ-17F, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-23 и др.) и хемокинов, основное назначение которых заключается в усилении гуморального иммунитета посредством активации нейтрофилов для борьбы с грамотрицательными бактериями и некоторыми видами грибов. При инфицировании микобактериями туберкулеза Тх 17-го типа продуцируют хемокины CXCL9, CXCL10, CXCL11, которые стимулируют хемотаксис Тх 1-го типа в легочную ткань для борьбы с этими внутриклеточными бактериями, т. е. усиливают и клеточный иммунитет.

Супрессорная функция лимфоцитов. Раньше считалось, что существует отдельная популяция Т-лимфоцитов-супрессоров. В настоящее время доказано, что таких клеток не существует, а супрессорные функции выполняют и Т-хелперы, и Т-киллеры. Так, Тх 2-го типа продуцируют ИЛ-10, угнетающий активность Тх 1-го типа. В свою очередь Тх 1-го типа вырабатывают γ-ИФ, который тормозит активность Тх 2-го типа и тем самым угнетает превращение В-лимфоцитов в плазматические клетки и уменьшает продукцию IgE.

Выяснилось, что CD8 Т-киллеры представлены двумя видами, отличающимися наличием рецептора CD28 и соответственно функцией: CD8⁺ CD28⁺ Т-лимфоциты (экспрессируют одновременно CD8 и CD28) являются киллерами, а CD8⁺ CD28⁻ Т-лимфоциты (у которых CD28 отсутствует) в действительности являются супрессорами, вырабатывающими тормозящие цитокины ИЛ-10, ИЛ-6, которые угнетают активность АПК и Т-киллеров. Скопление CD8⁺ CD28⁻ Т-лимфоцитов определяется в опухолях, что объясняет торможение их иммунного уничтожения. Также было установлено, что при увеличении количества этих супрессоров вирусная инфекция может приобретать хроническое течение.

Кроме того, выявлены Т-хелперы, одновременно экспрессирующие антигены CD4 и CD25. Они также имеют ген Foxp3, на котором синтезируется белок Foxp3 — репрессор транскрипции ДНК, под действием которого тормозится активация Т-лимфоцитов. Эти CD4⁺ CD25⁺ Т-хелперы назвали Treg (регуляторными). Они не продуцируют стимулирующий ИЛ-2, но способны синтезировать тормозной для Тх 1-го типа ИЛ-10 и ТФР-β. Все это супрессирует не только Т-лимфоциты, но и АПК.

Натуральные киллеры — это большие гранулосодержащие лимфоциты, которые не имеют ни поверхностных иммуноглобулиновых рецепторов, ни специфич-

ческого Т-клеточного рецептора. Тем не менее НК способны быстро распознавать и разрушать некоторые опухолевые и вирусинфицированные клетки с помощью лектиновых и других рецепторов, реагирующих на неспецифические изменения антигенов клеток.

Генез и виды В-лимфоцитов. В антигензависимый период В-лимфоциты крови и периферических органов иммунной системы стимулируются антигеном и оседают в В-зонах селезенки и лимфатических узлов (в фолликулах и центрах размножения), где подвергаются бласттрансформации: из малых лимфоцитов превращаются в большие размножающиеся, а затем — в плазматические клетки. В них происходит синтез иммуноглобулинов, поступающих в кровь. У человека известны пять классов иммуноглобулинов: IgM, IgG, IgE, IgA, IgD (см. схему 12).

Строение иммуноглобулинов. Иммуноглобулины классов G, D и E состоят из двух легких (L) и двух тяжелых (H) полипептидных цепей, связанных дисульфидными мостиками. Свободные NH₂-концы аминокислотных остатков легкой и тяжелой цепей иммуноглобулинов совпадают. Именно здесь расположен активный центр антитела, с помощью которого оно реагирует с детерминантой антигена (эпитопом). IgA сходен с IgG, однако в случае секреции его слизистой оболочкой превращается в сдвоенную молекулу — димер. IgM является пентамером, в состав которого входят 5 пар легких и тяжелых цепей. Все иммуноглобулины имеют лишь два типа легких цепей — κ и λ. Тяжелые цепи у каждого класса иммуноглобулинов собственные: μ, δ, ε, α, γ.

Функциональные особенности иммуноглобулинов. IgM характеризуются большим молекулярным размером, вследствие чего мало проникают в ткани и слизистую оболочку, действуют в основном в крови, максимально преципитируют и агглютинируют антиген, значительно активируют комплемент по классическому пути, оказывают цитотоксическое действие. Они первыми синтезируются у новорожденных, являются независимыми от Т-лимфоцитов и активируют хемотаксис фагоцитов. IgM принимают участие в цитотоксических и иммунокомплексных аллергических реакциях.

IgA — секреторные иммуноглобулины, которые преимущественно содержатся в слизи на слизистой оболочке и защищают ее от микробов. В крови их значительно меньше, но они способны активировать комплемент по альтернативному пути и обезвреживать микробы и токсины, циркулирующие в крови. Принимают участие в образовании комплексов с антигенами в патогенезе аллергических реакций III типа (иммунокомплексных).

IgE — иммуноглобулины малых размеров. В норме в крови они содержатся в очень малом количестве, легко проникают через сосудистую стенку и предназначены для клеток, имеющих специальные рецепторы для этих иммуноглобулинов. IgE не преципитируют антиген и не активируют комплемент; они опсонизируют гельминты и активируют эозинофилы, а вместе с IgA защищают слизистые оболочки. При усилении их синтеза в десятки и сотни раз развивается анафилактический тип аллергических реакций.

IgG — тимусзависимые иммуноглобулины, которые вырабатываются при повторном иммунном ответе с обязательным участием Т-лимфоцитов, имеют свойства всех типов иммуноглобулинов, но низшей степени: преципитируют антиген и активируют комплемент, как IgM; IgG₄ проникают в ткани и сорбируются на

мембранах клеток, как IgE; транспортируются в слизь и секреты, как IgA. Следовательно, IgG принимают участие во всех аллергических реакциях немедленного типа, в частности стимулирующих и тормозящих, но прежде всего — в цитотоксических реакциях.

Функции иммунной системы. Иммунная система при поступлении антигенных веществ в организм отвечает за: 1) распознавание (процессинг) антигена; 2) размножение Т- и В-лимфоцитов клона, несущего рецепторы или антитела к этому антигену, которое завершается образованием субпопуляций лимфоцитов и гуморальных антител; 3) специфическое взаимодействие субпопуляций Т- и В-лимфоцитов и гуморальных антител с антигеном; 4) образование комплексов антиген—антитело, активирующих лейкоциты крови, и продукция БАВ, которые ускоряют инактивацию антигена в организме; 5) формирование иммунологической памяти; 6) предотвращение выработки антител к структурам собственного организма и ее угнетение (т. е. индукция и поддержание иммунологической толерантности к своим антигенам).

Иммунологическая толерантность (или специфическая выносливость, ареактивность) — отсутствие иммунологической реактивности к определенным антигенам. Толерантность к собственным антигенам называют *физиологической*, а к чужеродным — *патологической*. Согласно клонально-селекционной гипотезе Ф.Г. Бернета, функционально незрелые иммуноциты на ранних этапах онтогенеза встречаются в организме плода со своими антигенами и блокируются ими. В дальнейшем было установлено, что избыток антигена действительно служит причиной блокады своего клона иммуноцитов. Приобретенная толерантность такого типа называется *высокодозовой*, а толерантность, обусловленная невысокими дозами антигена, вызывающими опережающую стимуляцию Т-лимфоцитов, которые оказывают супрессорное действие, — *низкодозовой*. Доза антигена, достаточная для стимуляции супрессорного ответа, меньше необходимой для стимуляции хелперного действия.

Формирование толерантности происходит на протяжении всей жизни на различных этапах развития лимфоцитов, что необходимо для предотвращения иммунного ответа на собственные антигены организма. Потеря такой толерантности приводит к возникновению аутоиммунных заболеваний.

Толерантность, индуцируемая при встрече незрелых лимфоцитов с антигеном в центральных лимфоидных органах, называется *центральной*. Индукция ареактивности в периферических лимфоидных органах при встрече зрелых лимфоцитов с собственными антигенами имеет название *периферической*.

У Т-хелперов толерантность формируется на белковые антигены, а у В-лимфоцитов может индуцироваться непосредственно на полисахариды и гликолипиды. Однако толерантность В-лимфоцитов к собственным антигенам чаще всего обусловлена отсутствием Т-хелперной поддержки.

Центральная толерантность формируется преимущественно к собственным антигенам при контакте с лимфоцитами, имеющими рецепторы для их распознавания. Активация таких лимфоцитов большим количеством антигена приводит к уничтожению путем апоптоза. Этот процесс называется *негативной селекцией*.

Периферическая толерантность может осуществляться или путем апоптоза (*клональная делеция*), или вследствие инактивации аутореактивных лимфоцитов без их уничтожения при уменьшении продукции активирующих цитокинов (*кло-*

нальная энергия), или посредством выделения супрессорных цитокинов ИЛ-10 и ТФР- β регуляторными Т-лимфоцитами (*супрессия*).

Иммунологическая толерантность принципиально отличается от иммунодепрессии своей специфичностью: при толерантности к определенному антигену антитела не продуцируются только к нему, а в отношении остальных антигенов выработка антител является полноценной; при иммунодепрессии тормозится синтез антител к большинству антигенов.

Нарушение функций иммунной системы может проявляться гипер-, дис- и гиподисфункцией, изменением толерантности к антигенам.

Гиперфункция иммунной системы возникает в случае перенапряжения этой системы антигеном, в частности при поступлении в организм стимуляторов иммунного ответа. Гиперфункцию могут вызывать наследственные изменения синтеза иммуноглобулинов, например, Ig-генами (иммунореактивными генами), которые обуславливают усиленный иммунный ответ на любой антиген. К гиперфункции может привести уменьшение регуляторного торможения внутри иммунной системы, т. е. снижение ее супрессорной функции, а также извне — недостаточность функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Особое место занимает гиперфункция при формировании опухолей из клеток иммунокомпетентной ткани. При этом наблюдается увеличение количества клеток и иммуноглобулинов одного типа, что отображает потерю опухолевыми иммуноцитами контроля над процессами синтеза и размножения.

При гиперфункции иммунной системы в организме создаются условия для развития аллергии.

Дисфункция иммунной системы может развиваться, например, при снижении функции Т-лимфоцитов, что обуславливает недостаточную устойчивость организма к инфекции, особенно вирусам и грибам. В таких случаях вследствие дефицита супрессорных влияний могут усиливаться реакция В-лимфоцитов и выработка антител, в частности IgE, что служит причиной аллергических реакций на инфекционные антигены (например, при бронхиальной астме). Введение больному средств, стимулирующих Т-лимфоциты (например, левамизола), может приостановить развитие инфекционного заболевания и одновременно приступы бронхиальной астмы. Дисфункция иммунной системы часто сочетается с ее гиподисфункцией.

Гиподисфункция иммунной системы является очень распространенным нарушением. Болезни, сопровождающиеся гиподисфункцией иммунной системы, подразделяют на иммунодефицитные (врожденные, первичные) и иммунодепрессивные (приобретенные, вторичные).

Экспериментальные модели гиподисфункции иммунной системы

Наследственные формы недостаточности системы Т-лимфоцитов воспроизводят у животных инбредных (полученных в результате родственного скрещивания) линий. Выведена линия мышей nude (голые), для которых характерно наследственно обусловленное недостаточное развитие вилочковой железы, отсутствие шерсти; клеточные реакции замедленного типа у них не происходят.

Гиподисфункция иммунной системы достигается путем удаления вилочковой железы у плодов или новорожденных животных. При этом на фоне сохраненных

гуморальных реакций у животных развивается вастинг-болезнь (изнурительная болезнь), для которой характерны резкое уменьшение количества лимфоцитов в крови, ослабление клеточных иммунных реакций, спленомегалия, инфекционные болезни, в частности вирусный гепатит, кишечные инфекции, прекращение роста и гибель. Инфекционные болезни приобретают особенно тяжелое течение.

Недостаточность системы В-лимфоцитов у птиц воспроизводится посредством удаления фабрициевой сумки в эмбриональный период или у новорожденных цыплят. Развитие Т-лимфоцитов при этом не нарушается.

Снижение функции Т- и В-систем или отдельных субпопуляций лимфоцитов может обусловить введение антилимфоцитарных сывороток. В ходе эксперимента иммунодепрессивного эффекта достигают посредством использования ионизирующего излучения, химических иммунодепрессантов, глюкокортикоидов.

Нарушение различных функций иммуноцитов можно воссоздавать при их культивировании. Так, устраняя Т-хелперы, угнетают выработку антител В-лимфоцитами.

Иммунодефицитные заболевания

Иммунодефицитные, или врожденные, болезни еще называют первичными, в отличие от вторичных нарушений иммунной системы, возникающих в результате приобретенных после рождения заболеваний. Встречаются иммунодефицитные болезни отдельно системы Т-лимфоцитов и системы В-лимфоцитов, а также их сочетание. Поскольку наследственно обусловленная блокада возможна на всех этапах размножения и дифференцировки обеих линий иммуноцитов и других клеток иммунной системы, следует различать наследственные нарушения: 1) органогенеза иммунной системы; 2) генетического аппарата иммуноцитов; 3) Ig-генов и, как следствие, наследственно обусловленные дефекты выработки антител.

На основании анализа выявленных у человека 70 видов первичного иммунодефицита в 2006 г. группа экспертов Международного общества по изучению иммунодефицитов предложила **классификацию** иммунодефицитных болезней. В ее основу были положены следующие признаки: клинические проявления заболевания, в частности сочетание с неиммунной патологией; вид нарушения функции Т- и В-лимфоцитов отдельно или в сочетании; уровень генетической блокады в генезе иммуноцитов; тип наследования.

Иммунодефицитные болезни, связанные с изменениями в системе Т-лимфоцитов. Генетическая блокада размножения и дифференцировки Т-лимфоцитов возможна на любом этапе развития. В генезе Т-лимфоцитов можно выделить три периода: дотимический, тимический, посттимический (схема 11). По схеме можно проследить, формирования каких субпопуляций и типов иммуноцитов нарушается после блокады.

В дотимический период на *первом этапе* стволовая кроветворная клетка превращается в полустволовую лимфоидную клетку-предшественника, общую для Т- и В-лимфоцитов. Блокада на этом уровне приводит к полному прекращению выработки лимфоцитов обеих линий с сохранением генеза других клеток крови — гранулоцитов, эритроцитов и т. п. При такой степени иммунной незащищенности возможна смерть в раннем возрасте.

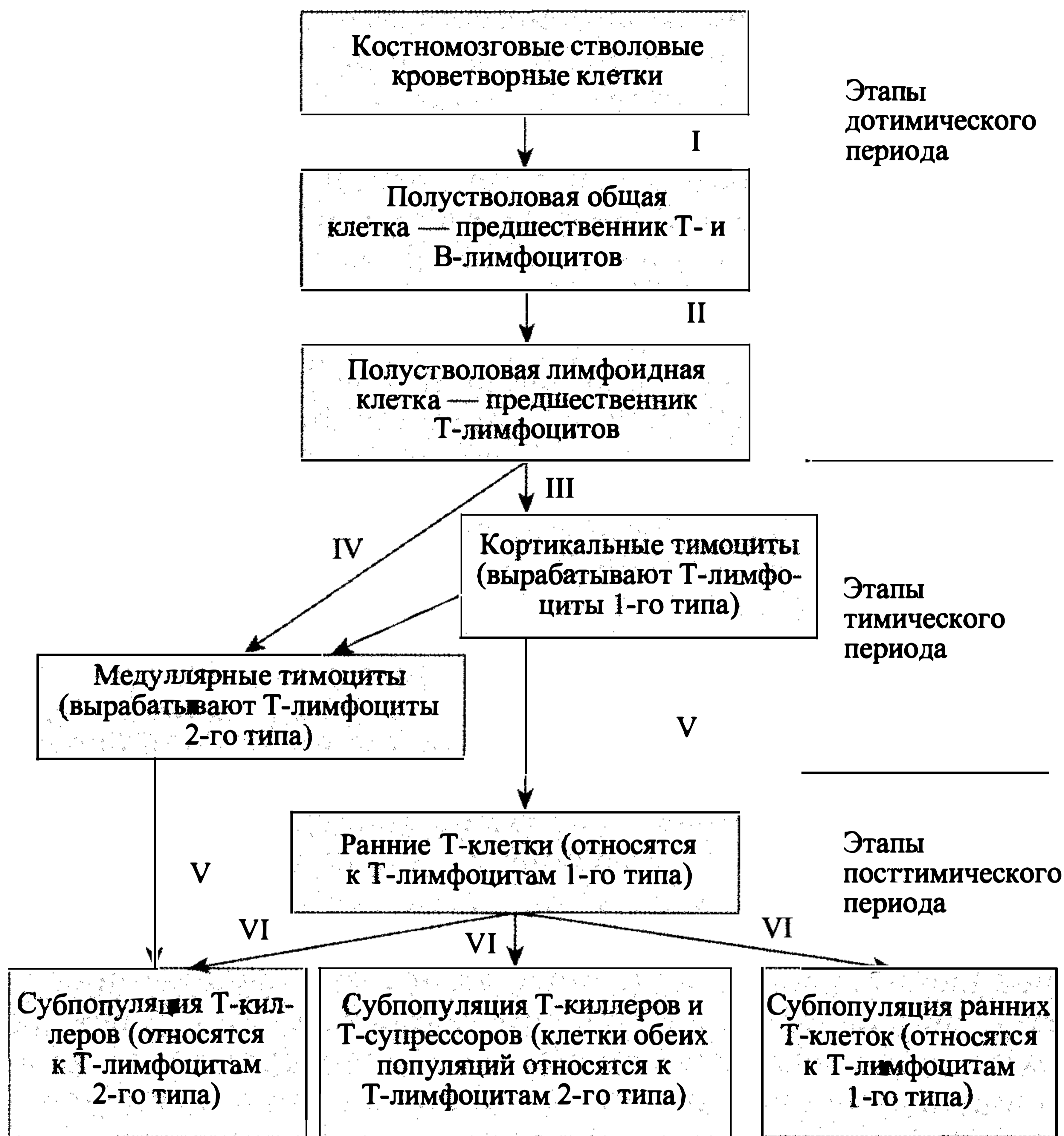


Схема 11. Генез Т-лимфоцитов
(по Б.Д. Брондзу и А.В. Рохлину, 1978)

На *втором этапе* образуется полустволовая клетка — предшественник Т-лимфоцитов. Блокада на этом уровне обуславливает отсутствие Т-лимфоцитов при наличии В-лимфоцитов, развитие тяжелой иммунодефицитной болезни из-за отсутствия иммунных реакций клеточного типа и выпадения других функций Т-лимфоцитов.

Генетическая блокада в течение тимического периода дифференцировки клеток (III—IV этапы) вызывает нарушение выработки Т-лимфоцитов, однако не всегда приводит к их полному отсутствию в крови.

В случае блокады посттимической дифференцировки клеток может нарушиться образование отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов (V и VI этапы).

Приведем перечень болезней (синдромов), связанных с нарушением выработки Т-лимфоцитов (ВОЗ, 1978).

Первичная недостаточность Т-лимфоцитов возникает в случае блокады на ранних этапах образования Т-лимфоцитов или нарушения образования Т-хелперов. Установлен наследственный характер болезни.

Гипоплазия вилочковой железы (синдром Ди Джорджи) развивается вследствие нарушенного формирования III и IV окологлоточных жаберных карманов в эмбриональный период. Кроме отсутствия вилочковой железы и Т-лимфоцитов формируются дефекты лица, щитовидной и паращитовидных желез, пороки органов кровообращения. Не развиваются иммунные реакции клеточного типа, не происходит или задерживается отторжение трансплантатов.

Иммунодефицит Т-лимфоцитов, обусловленный генетическим дефектом аденозиндезаминазы или пурипнуклеотидфосфорилазы, характеризуется снижением функции Т-лимфоцитов. Недостаток аденозиндезаминазы или пурипнуклеотидфосфорилазы, которые расщепляют пурины, приводит к накоплению метаболитов — дезоксиаденозинтрифосфата (dАТР) и дезоксигуанозинтрифосфата (dGТР), токсичных для стволовых лимфоидных клеток. Эти метаболиты ингибируют фермент рибонуклеотидредуктазу, необходимую для синтеза ДНК и, соответственно, для размножения клеток. Кроме того, в лимфоидных клетках определяется низкая активность 5'-нуклеотидазы, которая в других клетках организма компенсирует дефицит аденозиндезаминазы и пурипнуклеотидфосфорилазы посредством предотвращения накопления dAMP и dGMP.

Недостаточность экспрессии антигенов ГКГС II класса обусловлена дефектом промоторных белков, которые связываются с 5'-участком генов II класса. Без молекул ГКГС II класса в вилочковой железе не образуются Т-хелперы CD4⁺. Этот синдром наследуется по аутосомно-рецессивному типу. У больных с недостаточностью экспрессии антигенов ГКГС II класса снижается продукция антител, наблюдаются повторные инфекции пищеварительного канала.

Иммунодефицитные болезни, связанные с изменениями в системе В-лимфоцитов. Генетически обусловленные нарушения формирования В-лимфоцитов возможны на всех этапах их образования (схема 12). Если генетическая блокада развивается на уровне образования общего предшественника Т- и В-лимфоцитов (I этап), то может возникнуть дефицит обоих видов лимфоцитов. Если дефект будет препятствовать дифференцировке В-лимфоцитов на II, III, IV этапах, разовьется недостаточность В-лимфоцитов различных субпопуляций, а формирование системы Т-лимфоцитов может осуществляться обычным путем.

При нарушении окончательной дифференцировки В-лимфоцитов и клеток памяти на V, VI, VII, VIII этапах может прекратиться синтез отдельных классов иммуноглобулинов, что приведет к развитию иммунодефицита системы В-лимфоцитов.

Физиологическая гипогаммаглобулинемия возникает у детей в возрасте от 4 до 12 нед. В этот период снижается уровень иммуноглобулинов, унаследованных ребенком от матери, и начинается синтез собственных иммуноглобулинов.

Транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста характеризуется замедлением синтеза IgG, которая может длиться до трехлетнего возраста. В-лимфоциты таких детей не имеют дефектов, тем не менее, очевидно, не получают от Т-лимфоцитов CD4⁺ достаточной помощи для продукции антител.

Гипогаммаглобулинемия Брутона (Х-сцепленная агаммаглобулинемия — Х-АГ) — классическая форма В-иммунодефицита. При этом выработка всех типов плазматических клеток блокируется настолько, что уровень IgG снижается в 10, а IgA и IgM — в 100 раз. Генетическая блокада происходит на уровне клетки — предшественника В-лимфоцитов. В этих клетках нарушен ген цитоплазматической тиро-

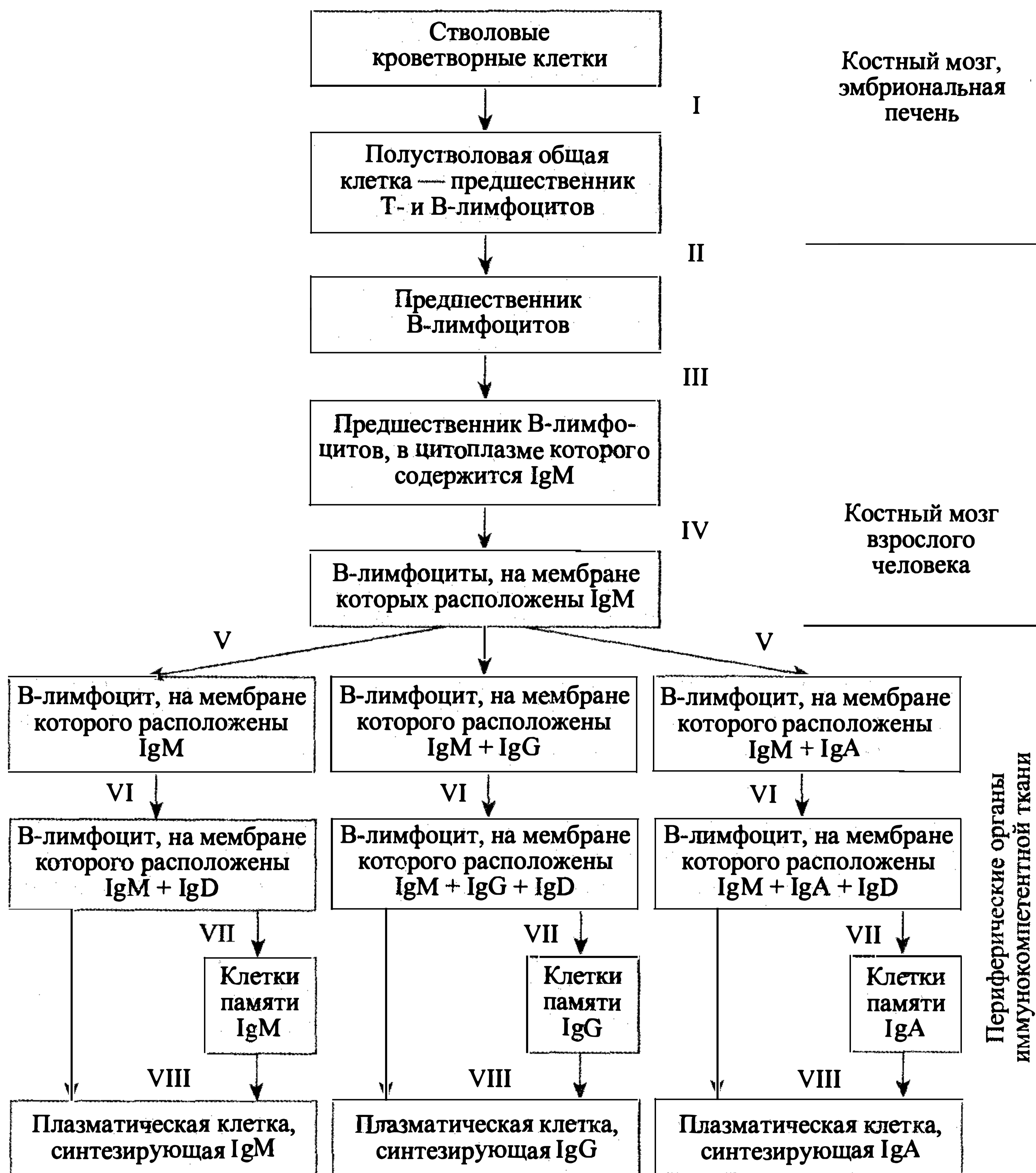


Схема 12. Генез В-лимфоцитов (ВОЗ, 1981)

зинкиназы, принадлежащей семейству онкогена *src*; предшественники В-лимфоцитов не могут превращаться в зрелые формы. Болезнь передается по сцепленному с полом типу и проявляется у мальчиков. Реакции Т-лимфоцитов сохраняются.

Общий переменный иммунодефицит (ОВИД), связанный с нарушением передачи сигналов от Т- к В-лимфоцитам (поздний иммунодефицит), развивается у лиц в возрасте от 10 до 30 лет и старше как агаммаглобулинемия после вирусной инфекции, в частности вызванной вирусом Эпштейна—Барр (ВЭБ). Больные чувствительны к гнойной инфекции и кишечному паразиту *Giardia lamblia*, который

обуславливает тяжелую диарею, а также злокачественную анемию. У большинства больных ОВИД В-лимфоциты незрелые, поскольку не получают необходимые для их активации сигналы от Т-лимфоцитов, возможно, вследствие повреждения последних. ОВИД не является наследственной болезнью, тем не менее он ассоциирован с ГКГС-гаплотипами HLA-B8 и HLA-DR3.

Иммунодефицит, связанный с нарушением синтеза IgA, развивается при генетической блокаде на завершающем этапе дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки, синтезирующие IgA. Передается как аутосомный, рецессивный, а иногда — как доминантный признак. В некоторых случаях у больных определяется делеция хромосомы 18. Синтез иммуноглобулинов других классов обычно сохраняется.

Кроме блокады дифференцировки В-лимфоцитов дефициту IgA способствует генетически обусловленное нарушение синтеза секреторного компонента (S) в эпителии железистых органов. Полипептид S нужен для защиты IgA от протеолитических ферментов.

Иммунодефицит вследствие генетической блокады синтеза легких цепей иммуноглобулинов, т. е. образования неполноцепочечных иммуноглобулинов.

Иммунодефицит вследствие дисфункции иммуноцитов характеризуется одновременным снижением продукции одних иммуноглобулинов и усилением синтеза других. К таким болезням относится иммунодефицит, связанный с блокадой синтеза IgG и IgA, который сопровождается гиперпродукцией IgM (ГИГМ). При этом в В-лимфоцитах не происходит переключение синтеза IgM на синтез IgA, IgG и IgE. Генетическую блокаду могут обуславливать мутации в гене, который кодирует лиганд (радикал связывания) CD40, в норме обеспечивающий связывание В-лимфоцитов с Т-лимфоцитами и переключение синтеза IgM на синтез IgG и IgA. Потеря CD40 делает невозможным этот переход. Кроме того, может быть нарушен другой механизм переключения синтеза IgM — связывание ИЛ-4 с рецептором к ИЛ-4 на поверхности В-лимфоцитов — вследствие мутации гена рецептора ИЛ-4. В случае блокады переключения все плазматические клетки могут синтезировать только IgM, количество которых становится чрезмерным на фоне отсутствия других иммуноглобулинов. Данный иммунодефицит служит причиной гнойных инфекций и аутоиммунных болезней. Он наследуется по сцепленному с полом (X-хромосомой) типу.

Комбинированные иммунодефицитные болезни. В большинстве случаев иммунодефицитные болезни являются комбинированными — с одновременным дефектом Т- и В-лимфоцитов. Основные виды патологии приведены ниже.

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД). Дети, больные ТКИД, умирают преимущественно в первые 2 года жизни от инфекции, вызванной условно-патогенными и сапрофитными возбудителями, — ротавирусом или кишечной бактерией (диарея), простейшими *Pneumocystis carinii* (пневмония), дрожжевыми грибами *Candida albicans* (стоматит, дерматит). Даже иммунизация живыми вакцинами против полиомиелита и туберкулеза (БЦЖ) служит причиной прогрессирующей инфекции и смерти. Однако после трансплантации костного мозга ребенок может нормально развиваться. Кровь таких детей содержит очень мало лимфоцитов (< 3000 в 1 мл). В вилочковой железе отсутствуют стволовые лимфоидные клетки, из-за чего она теряет функцию лимфоидного органа.

ТКИД чаще развивается у мальчиков, чем у девочек (3 : 1). В половине случаев болезнь обусловлена дефектом гена, расположенного в X-хромосоме. Этот

ген кодирует γ -цепь рецептора к ИЛ-2, которая также входит в состав рецепторов для других интерлейкинов: ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-11 и ИЛ-15. Для нормальной функции Т-клеток важное значение имеет влияние ИЛ-7 на свои рецепторы, поскольку этот интерлейкин индуцирует дифференциацию стволовых клеток в предшественники Т- и В-лимфоцитов, усиливает пролиферацию В- и Т-лимфоцитов и активирует зрелые Т-лимфоциты.

Таким образом, при ТКИД стволовые лимфоидные клетки не способны получать сигналы, необходимые для роста и дифференцировки. В других случаях ТКИД связан с дефектами в рецессивных генах другого хромосом.

В качестве сходного с ТКИД выделяют *иммунодефицит швейцарского типа*, который наследуется по аутосомно-рецессивному типу и проявляется лимфопенией и гипогаммаглобулинемией (дефицитом Т- и В-лимфоцитов одновременно) в первые недели жизни. При этом вилочковая железа находится в зачаточном состоянии; корковое и мозговое вещество не дифференцируются. В периферических лимфоидных органах (селезенка, лимфатические узлы) наблюдается резкое уменьшение количества лимфоцитов и плазматических клеток. Трансплантаты тканей не отторгаются, реакция замедленной гиперчувствительности отсутствует. Обнаруживаются следы IgG на фоне отсутствия IgM и IgA. К этим нарушениям приводит дефицит ферментов аденозиндезаминазы или пуридиннуклеотидфосфорилазы.

Иммунодефицит с телеангиэктазией и атаксией (синдром Луи-Бар) наследуется как аутосомно-рецессивная болезнь. Нарушены функции систем Т- и В-лимфоцитов, дифференцировка Т-лимфоцитов на ранних этапах генеза. Вилочковая железа находится в зачаточном состоянии, количество Т-лимфоцитов снижено, IgA отсутствуют, снижен или остается нормальным уровень IgG при нормальном уровне IgM. Нарушены конечные этапы дифференцировки В-лимфоцитов. При цитогенетическом исследовании в клетках обнаруживают разрывы хромосом 7 и 14 в участке генов Т-клеточного рецептора и генов, кодирующих тяжелые цепи иммуноглобулинов. Ген, дефект которого обуславливает этот иммунодефицит, кодирует белок, принимающий участие в репарации разрывов двухцепочечной ДНК.

Иммунодефицит с тромбоцитопенией и экземой (синдром Вискотта—Олдрича) наследуется по признаку, сцепленному с полом, диагностируется у мальчиков в возрасте 1,5—6 мес. Прогрессирует нарушение функций Т-лимфоцитов, опустошаются Т-зоны в лимфатических узлах. Одновременно нарушаются гуморальные иммунные реакции вследствие поражения В-линии: снижается уровень IgM при нормальном содержании IgA и IgG. Установлено, что при данной патологии нарушается цитоскелет Т-лимфоцитов, уменьшается количество микроворсинок на поверхности этих клеток по сравнению с нормальными Т-лимфоцитами. Известно, что в процессе кооперации Т- и В-лимфоцитов при антителообразовании цитоскелет Т-лимфоцита изменяет свою ориентацию или поляризуется в направлении В-лимфоцита. При синдроме Вискотта—Олдрича этого не происходит и, как следствие, нарушается взаимодействие клеток иммунной системы.

Иммунодефициты часто приводят к тяжелым последствиям, причиной которых является резкое снижение иммунитета. Даже ослабленные вакцины, используемые для прививок, могут вызвать инфекционную болезнь и смерть.

Существуют определенные отличия между последствиями дефицита Т- и В-лимфоцитов, а также между отдельными болезнями внутри каждой группы. Наруше-

ния при дефиците Т-лимфоцитов проявляются отсутствием или торможением клеточных иммунных реакций, регуляторной и кооперативной функций Т-лимфоцитов. Значительно снижена устойчивость к поражению вирусами и грибами, в меньшей степени — к гноеродной и пневмококковой инфекции; снижается способность организма отторгать трансплантат. При этом иммунодефиците наблюдается значительное повышение частоты опухолевых болезней. При дефиците Т-лимфоцитов частота образования опухолей возрастает в 1000 раз. Недостаточность Т-иммунной системы характеризуется повышенной аутоиммунной заболеваемостью, связанной с нарушением регуляции В-лимфоцитов и ослаблением иммунной защиты против мутаций. Дефицит В-лимфоцитов характеризуется отсутствием или торможением гуморальных иммунных реакций вследствие недостаточной выработки иммуноглобулинов одного или нескольких классов. Наблюдается значительное снижение устойчивости к стрептококковой, пневмококковой, кишечной инфекции, однако сохраняется устойчивость к вирусам и грибам.

Тип дефицитных иммуноглобулинов определяет характер болезни: при дефиците IgM снижается устойчивость к грамотрицательным бактериям; недостаточная выработка IgA приводит к ослаблению защиты слизистой оболочки пищеварительного канала, глаз и т. п.

Течение комбинированного иммунодефицита наиболее тяжелое. Так, при гипогаммаглобулинемии швейцарского типа очень быстро развивается пневмококковая инфекция, которая резко прогрессирует и часто приводит к смерти.

Иммунодепрессивные заболевания

Приобретенными могут быть нарушения генеза центральных и периферических органов иммунной системы, иммунологической толерантности и чаще всего — нарушение генеза и функции иммуноцитов.

Нарушение органогенеза иммунной системы, например, нарушение развития вилочковой железы из глоточных карманов, может происходить под влиянием экологических факторов в периоды эмбриогенеза и формирования органа. К таким факторам относятся ионизирующее излучение, цитостатические препараты (ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот и белков — антибиотики, аналоги пуриновых и пиримидиновых оснований, антиметаболиты фолиевой кислоты), токсины бактерий, вирусы (например, вирус краснухи). В основе изменений могут лежать нарушения синтеза и рецепции индукторов органогенеза.

Нарушение формирования и поддержания иммунологической толерантности проявляется потерей толерантности к антигенам своего организма (см. главу XVIII “Аллергия”) или приобретением толерантности к чужеродным антигенам. Во втором случае причинами развития толерантности могут быть поступление антигенов в организм плода от больной матери, нарушение плацентарного барьера, у взрослого — воздействие растворимого антигена в повышенной дозе (паралич Фелтона); индукция Т-супрессорной функции невысокими дозами антигена (тимус-зависимая низкодозовая толерантность).

Нарушение генеза и функций иммуноцитов происходит в результате действия различных этиологических факторов. Вследствие этого возможны изменения на этапах размножения, дифференцировки лимфоцитов и продукции иммуноглобулинов. Такие нарушения касаются каждой линии лимфоцитов отдельно или в

сочетании, одного клона иммуноцитов, реагирующих на один антиген, или нескольких клонов.

Возможность развития различных патологических процессов в иммунной системе определяется тем, что иммунокомпетентная ткань является митотической и чувствительной к действию многих этиологических факторов — канцерогенных, мутагенных, цитостатических, которые обуславливают нарушение деления клеток и синтеза белков в них.

Под влиянием *канцерогенных факторов* иммунокомпетентные клетки дают начало развитию опухоли, лейкоза. Онкогенез возможен не только в стволовых кроветворных клетках, но и в более дифференцированных Т- и В-лимфоцитах, способных к бласттрансформации и размножению, а также в плазматических клетках.

Мутагенные факторы вызывают соматические мутации клеток иммунной системы, что приводит к изменению функциональной способности иммуноцитов и степени реакции на антиген. Соматические мутации иммуноцитов также обуславливают появление запрещенных клонов, способных реагировать с антигенами своего организма и служить причиной развития аутоиммунных болезней.

В случае действия *цитостатических факторов* угнетение иммунного ответа вызвано нарушением размножения, дифференцировки клеток и торможением синтеза антител. Цитостатический эффект дают химические ингибиторы синтеза ДНК, РНК, нуклеиновых кислот, ионизирующее излучение, лекарственные препараты (в частности циклофосфамид, азатиоприн, микофенофетил непосредственно влияют на ДНК или ее синтез).

Потребность в постоянном размножении иммунокомпетентных клеток обуславливает чувствительность иммунной системы к *дефициту белков и витаминов*.

Стресс, стероидные гормоны вызывают лимфоцитопению, тормозят выработку цитокинов, влияют на миграцию клеток. С действием глюкокортикоидов, которые угнетают размножение и синтез белков, связано развитие иммунодепрессивного состояния во время стресса. Это может обусловить возникновение инфекционных болезней, таких как грипп, туберкулез и др. Хирургическое вмешательство может вызвать стресс и иммунодепрессию.

Нарушение внутрисистемной гормональной регуляции иммунной системы наблюдается при болезнях вилочковой железы (тимуса), после ее удаления, в случае нарушения секреции тимозина и других гормонов, что приводит к изменению состояния и генеза иммуноцитов и недостаточности иммунного ответа, иногда в латентной форме.

Особую группу нарушений представляют **аутоиммунные болезни**. В условиях патологии могут вырабатываться антитела к маркерным антигенам Т- и В-лимфоцитов, например, вследствие мутации и появления запрещенных клонов иммуноцитов. Против Т-лимфоцитов развиваются гуморальные иммунные реакции. Особого внимания заслуживает возможность продукции антител к переменным участкам иммуноглобулинов (антиантителам). Переменные участки сами являются идиотипичными антигенными детерминантами. Выработка антиантител может угнетать иммунный ответ на определенный антиген.

Иммунодепрессию может обусловить **опухоль**, которая развивается в организме, когда нормальные иммуноциты вытесняются опухолевыми клетками и клетками метастазов, организм насыщается продуктами нарушенного метаболизма, а также опухолевыми антигенами.

Особый вариант иммунной недостаточности наблюдается при некоторых инфекционных болезнях. При гонорее это вызвано способностью гонококков “ускользнуть” от иммунного ответа. Доказано, что каждые 3—4 сут. в гонококках происходит полная замена антигенов поверхности мембран, с которыми предварительно образованные антитела не могут реагировать, так как они были синтезированы против предыдущих антигенов. В геноме гонококков есть несколько сотен генов, кодирующих поверхностные антигены; при каждом изменении поверхностных антигенов гонококки становятся недоступными для действия прежде выработанных антител, вследствие чего инфекция приобретает хронический характер. При хронических инфекциях, в частности сифилисе, малярии, инфекционные возбудители также часто изменяют поверхностные антигены своих мембран, опережая выработку антител.

Угнетение функций иммунной системы наблюдается с возрастом, преимущественно после 50 лет (см. главу IV “Роль наследственности, конституции и возрастных изменений в патологии”; раздел “Старение”).

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Развитие СПИДа обуславливает РНК-содержащий вирус HIV (от англ. *Human immunodeficiency virus* — вирус иммунодефицита человека, ВИЧ). С помощью гликопротеида gp120 этот вирус связывается с белком CD4 на мембранах Т-хелперов и других клеток, в частности клеток головного мозга.

Гибель Т-хелперов и других CD4⁺-клеток происходит несколькими путями: 1) вирус в процессе размножения непосредственно разрушает зараженные клетки; 2) вирусный гликопротеид gp120 в мембране зараженной клетки соединяется с белком CD4 нормальной клетки, что приводит к слиянию здоровой и больной клеток; 3) зараженные клетки уничтожаются клоном иммуноцитов, реализующих иммунную реакцию против вируса; 4) свободный вирусный гликопротеид gp120 сорбируется на здоровых клетках, которые становятся объектом уничтожения иммуноцитами.

Без Т-хелперных лимфоцитов вся система иммунной защиты резко слабеет, особенно устойчивость к вирусам, грибам, патогенным простейшим, микобактериям. Наблюдаются поражение слизистой оболочки и снижение интенсивности пищеварения, возможно, вследствие прямого влияния вируса на клетки, а также поражение нервной системы в результате проникновения вируса в головной мозг и разрушения CD4⁺-клеток ЦНС.

В целом при иммунодепрессивных состояниях в организме происходят такие же изменения, как и при наследственных иммунодефицитных болезнях. Широкий диапазон и вторичный характер отличают нарушения генеза и функций иммунной системы.

НАРУШЕНИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СИСТЕМ, ФУНКЦИОНАЛЬНО СВЯЗАННЫХ С ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ

К системам, функционально связанным с иммунной системой, относятся системы фагоцитоза, БАВ и система комплемента. Антитела специфически реагируют с антигенами, однако эффективность захвата и разрушения их зависит от степени активации и функционального состояния этих систем. Изменения системы ком-

плементы и других БАВ, а также фагоцитоза, резко снижают эффективность иммунных реакций и прежде всего устойчивость к инфекционным болезням.

Нарушение системы комплемента. Система комплемента состоит из белковых компонентов, содержащихся в сыворотке крови (приведены в порядке активации под влиянием комплекса антиген—антитело): С1 (образуется из С1q, С1r и С1g при наличии ионов кальция), С2, С3, С4, С5, С6, С7, С8, С9. Образуемый комплекс является активным комплементом, обладает свойствами эстераз и протеаз, разрушает оболочки животных клеток и микроорганизмов, а также активирует другие БАВ и фагоцитоз (рис. 35).

Изменения системы комплемента бывают наследственными и приобретенными. Возможна блокада синтеза любого из ее компонентов.

В случае *дефицита С1* сыворотка крови теряет бактерицидность. Развиваются повторные инфекции верхних дыхательных путей, отит, поражение суставов, хронический гломерулонефрит. Нередко наблюдается летальный исход. Этот дефицит наследуется как аутосомный признак.

Дефицит С2 обуславливает снижение бактерицидности сыворотки крови, развитие вирусных инфекций, диффузных болезней соединительной ткани, гломерулонефрита и тромбопении.

Компонент С3 является ключевым в формировании ферментативных и регуляторных свойств комплемента. Синтез этого компонента определяется двумя

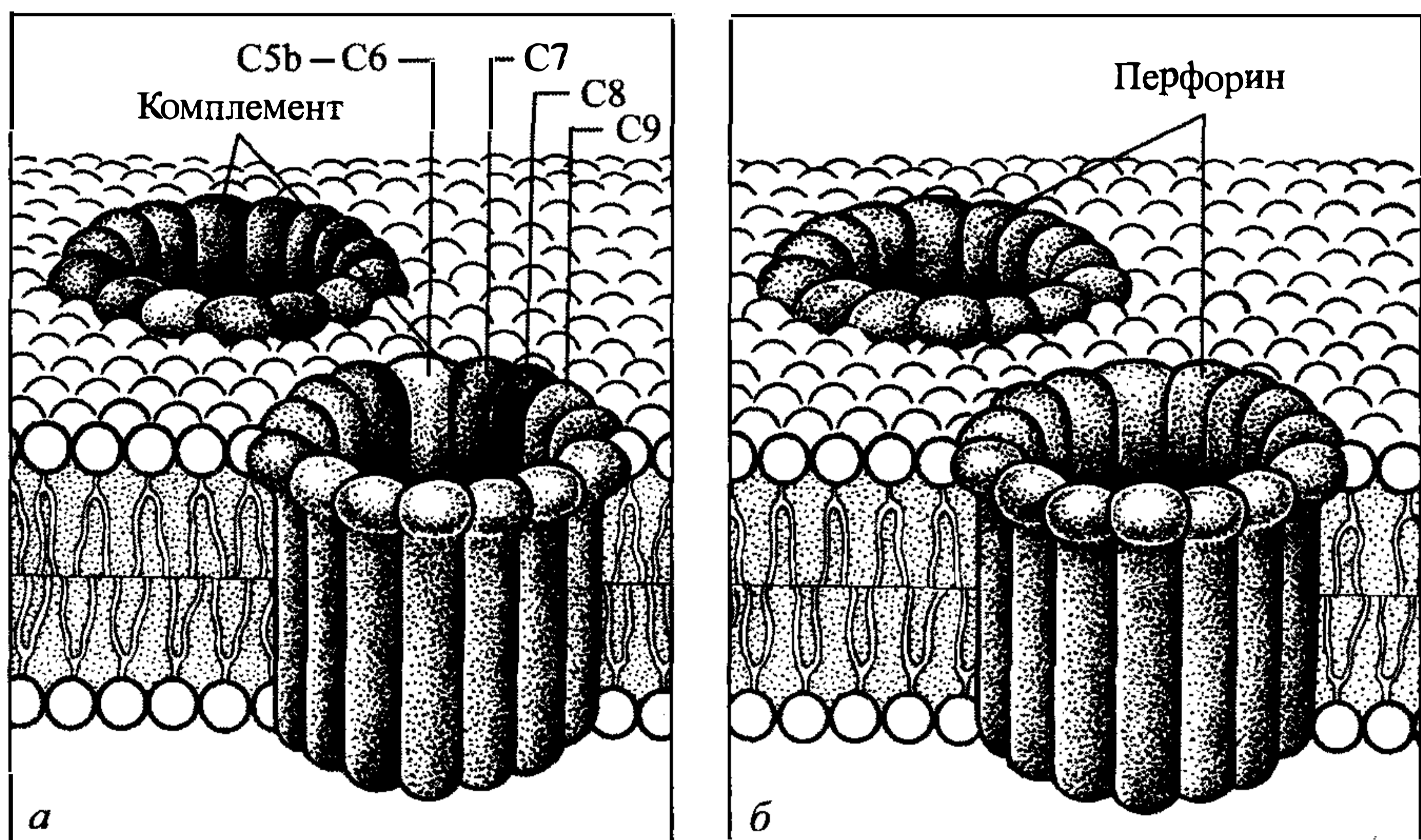


Рис. 35. Механизм разрушения клеточной мембраны (образование в ней пор) под влиянием комплемента и Т-киллера (по Дж.Д.-Э. Юну и Ж.А. Кони, 1989). Гуморальная и клеточная системы иммунной защиты имеют похожие механизмы образования пор в клеточной мембране. В гуморальной системе связывание антител с поверхностью клетки-мишени инициирует каскад системы комплемента. Белки С5 и С6 связываются с мембраной клетки-мишени, к ним присоединяются белки С7, С8 и большое количество молекул белка С9, образуя пору (а). В клеточной системе поры возникают вследствие контакта Т-киллера с клеткой-мишенью; они формируются из молекул только одного белка — перфорина, выделяемого Т-киллером (б)

аллельными генами как кодоминантный признак; если в крови отсутствует один из генов, количество СЗ в ней уменьшается вдвое. *Дефицит СЗ* служит причиной высокой смертности.

Дефицит С5 обуславливает развитие тяжелых кишечных инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями. Характерно также поражение кожи. Наследственная недостаточность С5 уже в раннем детском возрасте проявляется дерматитом, поносом, нарушениями роста и развития ребенка.

В случае *дефицита С6* наблюдается болезнь суставов — специфический артрит. Нарушается способность крови к свертыванию.

Дефицит С7 приводит к развитию диффузных болезней соединительной ткани. Недостаток терминальных компонентов (С5, С6, С7 и С8), а также компонентов альтернативного пути активации комплемента (фактора D и пропердина) обуславливает особую склонность к инфекциям, вызываемым бактериями рода *Neisseria* — *N. gonorrhoeae* и *N. meningitidis*.

В случае наследственно детерминированного дефицита ингибитора компонента С1 облегчается активация комплемента, которая является патогенетической основой ангионевротического отека Квинке.

Приобретенная недостаточность комплемента наблюдается при развитии у человека эндокардита, сепсиса, малярии, некоторых вирусных инфекций. Эти болезни могут сопровождаться симптомами гломерулонефрита, возможно, вследствие накопления в организме неразрушенных при отсутствии комплемента комплексов антиген—антитело. Активность комплемента также снижается при системной красной волчанке, ревматоидном артрите и др.

Нарушение фагоцитоза. Причинами снижения активности фагоцитоза могут быть нарушения продукции фагоцитов и угнетение их функции. Различают наследственные и приобретенные нарушения.

Снижение активности фагоцитоза происходит под влиянием глюкокортикоидов, медиатора нервной системы ацетилхолина, при недостатке в организме определенных гормонов, витаминов, нарушении водно-электролитного баланса. Кроме того, низкая его активность обусловлена воздействием гликолитического яда — моноиодацетата, который нарушает выработку энергии в лейкоцитах, продукцию АКР, что приводит к незавершенному фагоцитозу. Фагоцитарная активность некоторых ферментов в лейкоцитах резко снижена при лейкозе, иммунной недостаточности и дефиците комплемента, поскольку в норме антитела и комплемент стимулируют фагоцитоз.

При синдроме Чедиака—Хигаси возникает наследственный дефект образования лизосом, нарушается фагоцитарная функция лейкоцитов, которая сопровождается накоплением в них фагоцитированных неразрушенных микроорганизмов. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

При хроническом гранулематозе выявлены наследственные дефекты ферментов лейкоцитов, необходимых для внутриклеточного разрушения бактерий, в частности *дефицит НАДФ-ОН⁺-оксидазы*, который обуславливает недостаточную выработку АКР и нарушение фагоцитоза. Фагоцитоз становится незавершенным. Больные хроническим гранулематозом резистентны к пневмо-, стрепто-, менингококковой инфекции, тогда как бактерии (*Staphylococcus aureus*) и грибы (*Aspergillus fumigatus* и *Candida albicans*), вырабатывающие каталазу, которая расщепляет пероксид водорода, вызывают у них развитие тяжелых болезней. К подобным нару-

шениям приводит *дефект миелопероксидазы нейтрофилов*. Это дает основание утверждать, что, возможно, основную функцию защиты организма от сапрофитных инфекций выполняет фагоцитоз.

Установлены также наследственные дефекты белка мышечных волокон — актина, при отсутствии которого нарушается смыкание цитоплазматической мембраны над фагосомой.

Наследственный дефект ферментов углеводного и энергетического обмена снижает общий функциональный потенциал фагоцитов. Примером является болезнь Альдера — наследственное нарушение метаболизма полисахаридов в лейкоцитах.

Недостаточность адгезии лейкоцитов (НАЛ) вследствие нарушения состава интегринов. В фагоцитах изменяется содержание сразу трех интегринов: CR3, LFA-1 (лейкоцитарный функциональный антиген) и p150,95, поскольку их структура представлена одной и той же β -цепью. Установлен дефект гена β -цепи, который локализуется в хромосоме 21.

Интегрин CR3 необходим для поглощения микроорганизмов фагоцитами, поскольку он является мембранным рецептором 3 для связи с активированной фракцией комплемента C3bi на поверхности опсонизированных микробных клеток. При отсутствии интегрин CR3 развиваются тяжелые бактериальные инфекции полости рта и пищеварительного канала. Молекула интегрин CR3 построена из α -цепи с молекулярной массой 165 кДа (CD11b) и β -цепи с молекулярной массой 95 кДа (CD 18).

В структуру интегринов LFA-1 и p150,95 также входит β -цепь. Несмотря на то что каждый из этих белков имеет свою α -цепь (CD11a и CD11c соответственно), оба они при данной патологии дефектны. Молекула интегрин LFA-1 взаимодействует с молекулой межклеточной адгезии (ICAM-1) на поверхности эндотелиоцитов и других клеточных мембранах. В результате дефекта LFA-1 фагоциты больных НАЛ не способны прикрепляться к эндотелию сосудов и поэтому не могут мигрировать из кровеносных сосудов к месту проникновения инфекционного агента. Вследствие этого инфекция распространяется по всему организму.

Нарушение образования и дифференцировки фагоцитов обусловлено влиянием ингибиторов синтеза нуклеиновых кислот, развитием опухолей костного мозга и лейкоза, наличием других факторов, нарушающих клеточное деление. При некоторых наследственных заболеваниях (например, наследственной нейтропении) возможна блокировка клеточного деления; также наблюдаются функциональная неполноценность созревающих лейкоцитов, аутоиммунные поражения различных видов лейкоцитов и на этой основе — лейкопения.

ПАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ФАКТОРОВ

Инфекционный процесс — комплекс защитно-приспособительных компенсаторных и патологических реакций, возникающий при взаимодействии макроорганизма (человека или животных) и микроорганизма (возбудителя инфекционной болезни) в определенных условиях окружающей среды.

Инфекционная болезнь представляет собой одно из проявлений инфекционного процесса, результат обострения межвидовой борьбы между организмом-

хозяином и организмом-паразитом. Острота данного конфликта может быть различной и определяется как свойствами макроорганизма (состоянием неспецифической и специфической реактивности), так и патогенностью возбудителя. В зависимости от этого все инфекционные болезни подразделяют на острые, подострые, хронические и медленные. Последние характеризуются достаточно длительным течением, но неизбежно приводят к летальному исходу. Кроме того, выделяют еще одну форму инфекции — латентную (персистентная, носительство), при которой не наблюдаются какие-либо клинические симптомы, но возможны репродукция микроорганизма и выделение его в окружающую среду.

Патогенность определяется как способность микроорганизма вызывать развитие инфекционного процесса. **Вирулентность** — это степень патогенности микроорганизма, комплекс фенотипических признаков, позволяющих инфекционному агенту прикрепляться к соответствующим клеткам (*адгезивность*), проникать через слизистые и соединительнотканые барьеры (*инвазивность*), колонизировать и повреждать ткани продуктами своей жизнедеятельности (*токсигенность*). Однако не следует рассматривать макроорганизм как пассивную питательную среду для микроорганизма. Для развития собственно инфекционного процесса нужны не только патогенный микроорганизм, но и реакция со стороны чувствительного к данному инфекционному агенту макроорганизма, способного реагировать на вторжение возбудителя. Так, возникновение некоторых детских инфекций (корь, краснуха, ветряная оспа) только в определенном возрасте свидетельствует о том, что заболевание обусловлено не фактическим наличием инфекта, а свойствами развивающегося организма (И.В. Давыдовский). Вероятность развития и тяжесть инфекционного процесса зависят не только от индивидуальной, но и групповой, популяционной реактивности. Не исключено, что популяционная реактивность может определить и собственно вирулентность микроорганизма, влияя на уровень фенотипических проявлений генетически детерминированных факторов патогенности.

Среди факторов неспецифической противoinфекционной реактивности организма немалое значение имеют бактерицидные компоненты секретов слизистых оболочек и кожи (соляная, молочная и жирные кислоты, лизоцим), фагоцитоз, белки системы комплемента, интерфероны. Тем не менее важную роль в борьбе с инфекционными агентами у млекопитающих играют факторы специфической реактивности — гуморальные и клеточные факторы иммунной системы. В зависимости от свойства микроорганизма паразитировать во внеклеточном пространстве или внутри клетки действуют принципиально разные механизмы иммунной защиты (табл. 14).

При первом варианте паразитирования антигены возбудителя презентруются АПК (главным образом В-лимфоцитами) в комплексе с молекулами ГКГС II класса. В этом случае обязательным моментом является выработка Т-хелперами 2-го типа (Тх2) определенных интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-5), необходимых для активации В-лимфоцитов. Последние после антигенной стимуляции превращаются в плазмобласты, а затем — в плазмочиты, которые синтезируют антитела, специфические к антигенам возбудителя. Уровень (титр) этих антител в крови и тканях макроорганизма и определяет противомикробный иммунитет.

Если же возбудитель способен к внутриклеточному паразитированию, срабатывает другой механизм. Презентацию антигена обеспечивают как макрофаги и

Таблица 14. Наиболее распространенные патогенные микроорганизмы человека

Внеклеточные микроорганизмы	Внутриклеточные микроорганизмы	
	облигатные	факультативные
Бактерии: • стафилококки • стрептококки • пневмококки • менингококки* • гонококки* • шигеллы • клостридии и др. Грибы: • кандиды* • криптококки* и др.	Вирусы Риккетсии Хламидии Простейшие: • токсоплазмы • лейшмании и др.	Бактерии: • микобактерии • сальмонеллы • бруцеллы и др. Грибы: • кандиды • криптококки • кокцидомитеты • гистоплазмы и др. Простейшие: • плазмодии • трипаносомы • пневмоцисты и др.

* Также могут быть факультативными внутриклеточными паразитами.

другие АПК в комплексе с молекулами ГКГС II класса Т-хелперами 1-го типа (Тх1), которые с помощью ИЛ-2 и γ -ИФ активируют НК, Т-киллеры и макрофаги, так и любые ядерные клетки организма в комплексе с молекулами ГКГС I класса. В последнем случае непосредственно активируются цитотоксические Т-киллеры. Кроме того, НК распознают инфицированные и опухолевые клетки с помощью своих поверхностных рецепторов без презентации на поверхности клеток-мишеней молекул ГКГС.

Следует помнить, что при первом “сценарии” иммунного ответа синтез антител плазмочитами контролируется специфическими Т-лимфоцитами (Т-хелперами 2-го типа), а при втором — кроме пула цитотоксических лимфоцитов образуются антитела (IgM), которые также имеют важное значение в обезвреживании внутриклеточного паразита, т. е. клеточные и гуморальные механизмы иммунной системы активно взаимодействуют, обеспечивая противомикробный иммунитет.

Антитела формируют несколько этапов (“эшелонов”) защиты от возбудителя инфекционной болезни. На первом этапе микроорганизм должен преодолеть действие секреторных IgA, которые, связываясь с антигенами инфекционного агента, блокируют его прикрепление к эпителиальным клеткам слизистых оболочек. На втором этапе микроорганизм, проникая в подслизистую прослойку, связывается с IgE и IgG₄, которые присоединены к поверхности тучных клеток своими Fc-фрагментами. Образование комплекса антиген—антитело на поверхности тучных клеток обуславливает их дегрануляцию, а выделяемые медиаторы способствуют хемотаксису нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, а также макрофагов к месту проникновения инфекционного агента (см. главу XVI “Воспаление”). Если же последнему удалось каким-то образом избежать описанных выше препятствий, то в крови его “встречают” IgM и IgG_{1,2,3}, которые наиболее способны к активации системы комплемента. Мембранатакающий комплекс, образующийся из белковых компонентов системы комплемента на поверхности распоз-

нанной антителами микробной клетки, является причиной цитолиза и элиминации микроорганизма.

В клеточном (Т-лимфоцитном) иммунном ответе также наблюдается определенная этапность. В эпителии дыхательных путей, пищеварительной и мочеполовой систем большое значение имеют $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты ($\gamma\delta$ -Тл), которые распознают представленные в сочетании с антигенами ГКГС антигены возбудителя или реагируют с протеинами теплового шока (heat shock protein, HSP), экспрессированными на поверхности инфицированных клеток. Располагаясь между соседними эпителиоцитами, $\gamma\delta$ -Тл имеют возможность плотно контактировать с клетками слизистой оболочки, что позволяет им поддерживать антигенный гомеостаз и немедленно уничтожать клетки, в которые проник инфекционный агент. α , β -Т-лимфоциты ($\alpha\beta$ -Тл) также содержатся в слизистой оболочке барьерных органов, но наиболее важную роль в иммунной защите они играют в случае проникновения возбудителя в более глубокие среды организма. Механизмы цитотоксического действия лимфоцитов различных популяций универсальны. Это либо образование отверстия в мембране инфицированной клетки с помощью перфоринов и индукция апоптоза клетки в результате введения гранзимов (специфических ферментов, содержащихся в гранулах Т-лимфоцитов), либо запуск апоптотического процесса посредством взаимодействия Fas-лиганд/Fas-рецептор. Оба механизма приводят к гибели инфицированной клетки вместе с внутриклеточным паразитом.

Выделено восемь типов инфекционных агентов (размещены в порядке уменьшения геометрических размеров): гельминты, простейшие, грибы, бактерии, хламидии, риккетсии, вирусы и прионы. Каждый из них использует специфические средства, что позволяет вести паразитическое существование в условиях противодействия систем антимикробной защиты макроорганизма.

Паразитические и протозойные инфекции. Простейшие и гельминты являются причиной распространенных во всем мире болезней. Например, от малярии, по данным ВОЗ, ежегодно умирают от 1 до 2 млн человек. Кишечными гельминтами заражена треть всего населения Земли, что имеет особо опасные последствия для детей.

У большинства паразитов достаточно сложный жизненный цикл. Причем на разных стадиях развития они синтезируют разные антигены, что значительно затрудняет работу иммунных клеток организма. Свойством уничтожать как простейших, так и гельминтов обладают макрофаги, гранулоциты (нейтрофильные, эозинофильные), Т-лимфоциты и даже тромбоциты (эффекторные клетки).

Гуморальные механизмы иммунитета (антитела, протеины системы комплемента) также играют важную роль в обеспечении защиты от внеклеточных паразитов, локализуются в крови, лимфатических сосудах, кишечнике. Однако их действие наиболее эффективно в том случае, если они функционируют одновременно с эффекторными клетками. На первом этапе противопаразитарной реакции организма макрофаги поглощают паразитов и секретируют вещества (ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО- α и др.), которые регулируют развитие воспаления. Антигены паразитов презентуются на поверхности макрофагов в сочетании с молекулами ГКГС, и начинается собственно специфический иммунный ответ — подбор и клонирование Т- и В-лимфоцитов. Плазмоциты, образующиеся из В-лимфоцитов, вырабатывают антитела, которые, взаимодействуя с поверхностными антигенами паразитов, опсонизируют их и облегчают их распознавание и поглощение

макрофагами, гранулоцитами (нейтрофильными, эозинофильными) и другими клетками, имеющими рецепторы к F_c -фрагменту антител. В процессе фагоцитоза в макрофагах и нейтрофильных гранулоцитах образуются высокоактивные метаболиты кислорода (супероксид-анионрадикал, пероксид водорода, пероксинитрит ($ONOO\cdot$) и другие мощные окислители. Они обеспечивают разрушение липидного бислоя клеточной стенки паразита и его переваривание в лизосомах.

Принципиальное значение в формировании иммунитета и элиминации паразита имеет активация Т-лимфоцитов-хелперов (CD4) и цитотоксических клеток (CD8). При паразитической инфекции разные субпопуляции Т-хелперов 1-го и 2-го типов активируются в различной степени, и их соотношение может изменяться в течение инфекционного процесса. Так, Тх 1-го типа действуют, с одной стороны, на печеночной стадии малярии и, выделяя γ -ИФ, способствуют элиминации паразитов вследствие активации фагоцитов. С другой стороны, уничтожение паразитов на эритроцитарной стадии происходит благодаря активации Тх 2-го типа, что стимулирует выработку специфических антител.

При других паразитических болезнях наблюдаются антагонистические взаимоотношения этих субпопуляций Т-лимфоцитов. На линиях мышей, резистентных к лейшманиозу и чувствительных к нему, доказано, что у одних доминируют Тх 1-го типа, вырабатывающие ИФ- γ , а у других — Тх 2-го типа, способные к секреции ИЛ-4, который угнетает продукцию γ -ИФ Тх 1-го типа. Введение антител к ИЛ-4 способствовало уничтожению инфекции вследствие снижения активности Тх 2-го типа и увеличения численности популяции Тх 1-го типа. У человека при диффузном лейшманиозе кожи и прогрессирующем висцеральном лейшманиозе наблюдается торможение синтеза γ -ИФ и чрезмерная выработка ИЛ-10 — цитокина, который продуцируется Тх 2-го типа и угнетает функциональную активность Тх 1-го типа (см. выше).

При кишечных гельминтозах, наоборот, для элиминации паразитов необходима активация Тх 2-го типа. Именно эти клетки отвечают на наличие паразитических антигенов выработкой ИЛ-4 и ИЛ-5, которые стимулируют пролиферацию В-лимфоцитов в кишечной стенке и синтез ими IgE; последние опсонизируют гельминты и тем самым способствуют прилипанию к ним эозинофилов. Кроме того, ИЛ-5, который называют *эозинофильным фактором*, усиливает пролиферацию и хемотаксис эозинофилов и активацию секреции ими цитотоксических белков. ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-9 и ИЛ-10, вырабатываемые Тх 2-го типа, стимулируют пролиферацию базофильных гранулоцитов. На их поверхности происходит образование комплексов IgE и паразитических антигенов, следствием чего является дегрануляция гранулоцитов и выделение большого количества БАВ. При этом макрофаги секретируют цитокины, которые способствуют пролиферации бокаловидных экзокриноцитов кишечника и служат причиной повышенного синтеза слизи. Помеченный антителами, поврежденный эозинофилами и обработанный слизью гельминт может быть легко удален из просвета кишечника.

В некоторых случаях иммунная система не способна полностью избавиться от паразитов, тем не менее изолирует их от здоровых тканей воспалительным барьером. Клетки, которые инфильтрируют ткани и окружают паразита, преимущественно представлены Тх 1-го типа.

Однако в процессе эволюции паразиты изобрели много способов избегать действия почти совершенных систем защиты макроорганизмов. Например, ток-

соплазмы проникают в макрофаги не посредством фагоцитоза и поэтому не вызывают “респираторного взрыва” и образования свободных радикалов кислорода. Лейшмании проникают в макрофаги, используя рецепторы комплемента. Кроме того, они способны синтезировать супероксиданиондисмутазу (СОД) — фермент, который быстро угнетает функцию активных форм кислорода. Блокируется также активность кислороднезависимых механизмов фагоцитоза. Лейшмании синтезируют гликопротеин, который действует как ингибитор протеиназ лизосомного происхождения. Среди других механизмов защиты паразитов от действия клеток иммунной системы следует назвать высокую антигенную изменчивость (*Plasmodium*, *Trypanosoma*), выделение растворимых антигенов, блокирующих антитела еще на “подступах” к клетке-паразиту (*Schistosoma*), способность к образованию кутикулы (*Wuchereria*) и переход в цистную форму (*Trichinella*).

Все указанные приспособительные механизмы микроорганизмов обуславливают присоединение к инфекционному процессу иммунопатологических реакций. Например, это происходит в том случае, если вместо клеток паразита поражаются собственные клетки макроорганизма, которые несут на своей поверхности антигены, сходные с паразитическими; либо если клетки макроорганизма гибнут в результате действия избытка медиаторов воспаления, оксидантов и лизосомальных ферментов, выделяемых иммунными клетками в очаге локализации паразита.

Бактериальные, грибковые, хламидийные и риккетсиозные инфекции. Иммуни-тет, формирующийся к этим инфекционным агентам, может быть собственно антимикробным и антитоксическим. В последнем случае специфические антитела блокируют токсины, выделяемые микроорганизмами. Как правило, элиминация инфекционного возбудителя из организма нуждается в объединении нескольких популяций иммунных клеток. Например, $\gamma\delta$ -Тл стимулируют фагоцитарную активность макрофагов за счет активации индуцибельной NO-синтетазы, гиперэкспрессия которой способствует образованию большого количества пероксинитрита — одного из мощнейших оксидантов. При грибковой инфекции, в частности при кандидозе, уменьшение количества $\gamma\delta$ -Тл служит причиной незавершенного фагоцитоза вследствие недостаточной активации фагоцитов. Другие механизмы иммунной защиты реализуются по описанной схеме в зависимости от типа паразитирования бактерии (внеклеточный или внутриклеточный): с помощью механизмов гуморального иммунитета при бактериальной и грибковой гноеродной инфекции или посредством клеточного иммунитета — при грибковых и некоторых бактериальных (факультативные внутриклеточные паразиты), хламидийных, риккетсиозных (облигатные внутриклеточные паразиты) инфекциях.

Бактериальные и грибковые микроорганизмы во избежание действия описанных антимикробных систем используют многочисленные механизмы, позволяющие им паразитировать и вызывать инфекционные болезни (табл. 15).

Кроме резистентности к действию факторов естественной защиты макроорганизма инфекционные агенты могут обладать устойчивостью и к действию антибактериальных препаратов. Так, некоторые штаммы стрептококков имеют ген, кодирующий дополнительный пенициллинсвязывающий белок. Энтеробактерии приобретают резистентность к β -лактамам вследствие мутаций в генах лактамаз, которые расширяют спектр действия этих ферментов. А *Mycobacterium tuberculosis* становится нечувствительной к действию изониазида и рифампицина в случае мутации в гене каталазпероксидазы и РНК-полимеразы соответственно.

Таблица 15. Механизмы резистентности инфекционных агентов к действию защитных систем макроорганизма

Фактор защиты макроорганизма	Приспособительные механизмы микроорганизмов	Пример
Хемотаксис	Выделение веществ, угнетающих хемотаксис	Миграстатин <i>Streptomyces</i> , металлопротеиназы <i>Legionella</i>
Фагоцитоз	Угнетение слияния лизосом с фагосомами	Аммонийные соединения <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Leishmania</i>
	Выделение токсических для фагоцитов веществ	Лейкоцидины <i>Staphylococcus</i> , <i>Clostridium</i>
	Ингибирование протонного насоса в лизосомах, нарушение ацидификации лизосом	Ингибиторы H ⁺ -АТФазы <i>Yersinia</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	Инактивация водорода пероксида, выделяемого фагоцитами	Каталаза <i>Staphylococcus</i> , <i>Enterococcus</i> и других микроорганизмов
Презентация антигенов в сочетании с ГКГС	Нарушение презентации антигенов инфицированной клеткой	Токсины <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Escherichia coli</i>
	Расщепление фактора транскрипции, необходимого для экспрессии ГКГС	Протеаза <i>Chlamydia</i>
Антитела	Антигенная изменчивость	<i>Campylobacter</i> , <i>Gonococcus</i> , <i>Mycoplasma</i> и подавляющее большинство микроорганизмов
Комплемент	Сиализация поверхности клетки, препятствующая активации фрагментов комплемента (C3b)	Остатки сиаловых кислот <i>Meningococcus</i> и других микроорганизмов
	Адсорбция на поверхности ингибиторов C3b	
	Экспрессия мембраноассоциированных ферментов, гидролизующих компоненты комплемента	Протеазы <i>Yersinia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Borrelia</i>
	Инактивация хемотаксических свойств белков комплемента (C3, C5)	
Цитокины	Блокировка ответа макрофагов на γ -ИФ	Липоарабиноманнан <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	Индукция синтеза ИЛ-10 и ИЛ-12, угнетающих апоптоз моноцитов	<i>Chlamydia</i>

Довольно часто иммунный ответ на бактериальные, грибковые, хламидийные антигены сопровождается повреждением собственных клеток в результате выделения избытка цитокинов, перекрестного распознавания антигенов собственного организма и других механизмов. Все они являются основой для формирования аллергических реакций по цитотоксическому, иммунокомплексному типам и ги-

перчувствительности замедленного типа с развитием так называемых инфекционно-аллергических болезней (см. главу XVIII “Аллергия”). Не исключается роль инфекционных агентов и в патогенезе аллергических реакций стимулирующего типа. Например, инфекцию, вызванную клебсиеллами, рассматривают как один из пусковых механизмов болезни Базедова—Грейвса (тиреотоксикоз).

Вирусные инфекции. Ликвидация вирусов происходит при участии тех же эффекторных клеток, что и при внутриклеточных бактериальных, грибковых, хламидийных, риккетсиозных инфекциях. Несколько большее значение имеют НК — клетки, способные разрушать инфицированные клетки без предварительной антигенной стимуляции. Они распознают вирусинфицированные клетки или при появлении на поверхности HSP, или при уменьшении количества экспрессированных молекул ГКГС. Тем не менее вирусные инфекционные агенты способны вызывать в организме значительно более тяжелые нарушения по сравнению с другими возбудителями. Первая задача, которую “решают” вирусы, — специфическое проникновение в клетки организма определенного типа. У каждого вируса, способного паразитировать в организме человека или животных, есть белки, аналогичные протеинам макроорганизма. В целом эволюция и отбор микроорганизмов и прежде всего вирусов происходит при наличии белков, подобных протеинам организма человека как наиболее “привлекательного” объекта паразитирования. Таким образом, микроорганизм решает сразу несколько проблем, основная из которых — проникновение в клетку. Классическим примером этого служит взаимодействие гликопротеина (gp120) ВИЧ и CD4-рецептора Т-хелперов. Вирус Эпштейна—Барр использует для этого рецепторы комплемента 2-го типа (CR2), риновирусы — молекулы клеточной адгезии (ICAM-1).

Главным вопросом для вируса после проникновения в клетку является налаживание редупликации собственного генетического материала и образование новых вирионов. Для этого вирусы используют ферментативные системы клетки-хозяина. Разумеется, вирус “не заинтересован” в разрушении клетки, которую он хочет использовать в качестве “фабрики” для построения вирусных частичек. Некоторые вирусы в процессе эволюции почти избавились от цитопатичности и, наоборот, помогают клетке избежать апоптоза. С этой целью вирусы используют белки — супрессоры апоптоза. Так, вирус контагиозного моллюска имеет белок, подобный внутриклеточной части Fas-рецептора, который нарушает передачу сигнала от активированного Fas-лигандом рецептора к ферментам (каспазам), привлеченным к реализации программы апоптоза. Аденовирусы способны к выделению аналогов клеточных белков (например, bcl-2), которые предотвращают активацию каспаз и развитие апоптоза. Особое значение этот процесс приобретает в случае онкогенности вируса. Тогда он предотвращает апоптотическую гибель трансформированной клетки. Некоторые онкогенные вирусы (HTLV-1) способны использовать клетки иммунной системы для стимуляции деления инфицированной клетки. Так, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор, выделяемый вирусинфицированными Т-лимфоцитами, стимулирует макрофаги к продукции ИЛ-2, который является фактором роста для Т-лимфоцитов.

Вирусы также способны поддерживать жизнедеятельность инфицированной клетки, активно противодействуя иммунной системе, которая старается элиминировать клетку с посторонней генетической информацией из организма (табл. 16).

Таблица 16. Механизмы противодействия вирусов защитным системам макроорганизма

Фактор защиты макроорганизма	Вирус(ы)	Вирусный продукт	Механизм действия
Экспрессия молекул ГКГС	Аденовирусы	Белок Е3	Блокада транспорта молекул ГКГС на поверхность клетки
	Герпесвирусы	Убиквитинлигаза	Протеасомная деградация молекул ГКГС
Цитокины	Вирус миксомы	Гомолог рецептора γ -ИФ	Связывание γ -ИФ и предотвращение его действия на клетки
	Вирус Эпштейна—Барр	Гомолог ИЛ-10	Угнетение клеточного иммунитета
Комплемент	Вирус простого герпеса 1-го типа	Гликопротеины	Связывание белков системы комплемента
Антитела	Цитомегаловирус	Гликопротеины со свойствами Fc-рецепторов	Блокада противовирусных антител вследствие связывания Fc-фрагментов IgG

Имунопатологические реакции характерны для многих вирусных инфекций. Кроме перекрестного реагирования противовирусных антител с собственными антигенами вирусы способны изменять протеины макроорганизма и нарушать иммунологическую толерантность. В некоторых случаях (например, при инфицировании вирусом гепатита В) аутоиммунный механизм разрушения собственных клеток становится определяющим и приобретает неконтролируемый характер. Это приводит к одновременному разрушению значительного количества даже неинфицированных клеток и обуславливает развитие хронического активного гепатита.

Прионовые инфекции. Особый характер взаимодействия организма с возбудителем инфекционной болезни наблюдается в том случае, если в роли инфекционного агента выступает протеин *прион* (протеин инфекционный). Он, собственно, не является микроорганизмом, но служит причиной развития инфекционного процесса. Первые сенсационные сообщения о патогенности протеинов появились еще в 1975 г., когда К. Gajdusek (лауреат Нобелевской премии, 1976) доказал, что возбудитель, ответственный за развитие неврологической болезни у каннибалов Новой Гвинеи (болезнь куру), не относится ни к бактериям, ни к вирусам.

В настоящее время установлена этиологическая роль прионов — возбудителей болезней у человека (болезни Крейтцфельдта—Якоба и Герстманна—Штраусслера—Шейнкера), овец (скрепи) и коров (коровье бешенство).

Патогенез прионовых болезней довольно интересен и необычен. Установлено, что болезнь возникает вследствие попадания в организм прионового протеина (PrP^{Sc} , молекулярная масса — 33—35 кДа), который является аналогом нормального клеточного протеина (PrP^c). Основными путями инфицирования следует считать проникновение прионов через кишечную стенку при употреблении мяса инфицированных животных (доказано, что прионовые протеины человека аналогичны прионам животных), а также вследствие трансплантации (ятрогенный путь). Отличаются эти протеины (PrP^{Sc} и PrP^c) преимущественно конформа-

цией, т. е. определенным соотношением α -спиральных и β -плоских структур. PrP^c является обычным компонентом мембран клеток нервной и иммунной систем. Под влиянием трансформированного экзогенного прионового протеина происходит преобразование нормального эндогенного протеина, вследствие чего он приобретает свойства приона, а также способность к трансформации других протеинов инфицированного организма. Накопление трансформированных белков в клетке создает определенные проблемы относительно их утилизации (прионовые протеины довольно резистентны к действию протеиназ), и постепенно в клетке образуются белковые отложения, состоящие из фрагментов прионовых протеинов. Эти отложения представляют собой один из вариантов амилоида.

Таким образом, именно амилоидоз служит причиной развития характерного нейродегенеративного процесса, который проявляется спонгиозными (губчатыми) энцефалопатиями (болезнь Крейтцфельда—Якоба). Понятно, что этот процесс может длиться десятки лет (поддержание на протяжении определенного времени баланса между накоплением прионовых протеинов и их деградацией), поэтому прионовые инфекции относятся к медленным. Иммунный ответ при данной патологии почти не наблюдается, что обусловлено, с одной стороны, толерантностью к собственно прионовому протеину (аминокислотная последовательность, а значит, и антигенные свойства трансформированных протеинов не отличаются от нативных), а с другой — отделением патологического очага от иммунной системы гематоэнцефалическим барьером.

Средства профилактики прионовых инфекций могут быть связаны с ранней диагностикой и выбраковкой инфицированных животных или с ограничением употребления мяса и мясных продуктов. Лечение прионовых инфекций почти не разработано, прогноз очень неблагоприятный — нейродегенеративный процесс неизбежно приводит к гибели организма.

Системные проявления инфекционного процесса

Инфекционный процесс неразрывно связан с такими патологическими процессами, как воспаление и лихорадка (см. главу XVI “Воспаление” и главу XIX “Лихорадка”). Само воспаление как типический патологический процесс эволюционно сформировалось в процессе налаживания механизмов защиты от инфекционных агентов. Усовершенствование этих механизмов способствовало формированию иммунной системы, что позволяет специфически, с минимальным вредом для клеток собственного организма элиминировать возбудителя во время инфекционного процесса и в большинстве случаев предотвратить развитие инфекционной болезни. Если инфекционный агент выходит за пределы определенной ткани, местная воспалительная реакция дополняется активацией систем антимикробной защиты всего организма. Прежде всего это проявляется лихорадкой, возникающей в ответ на действие определенных веществ микроорганизмов — экзогенных пирогенов. Развитие инфекционного процесса обуславливает активацию других физиологических систем организма: нейроэндокринной системы, микроциркуляции, соединительной ткани, внешнего дыхания, гемостаза и др. Активное функционирование указанных систем во время инфекционного процесса, с одной стороны, дает возможность организму мобилизовать дополнительные механизмы для борьбы с возбудителем инфекционной болезни, а с другой — может привести к

нежелательным патологическим последствиям (шок, инсульт, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), острая легочная или почечная недостаточность и др.). Например, активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем, сопровождающая развитие инфекционного процесса, вызывает усиление гликогенолиза и липолиза с повышением концентрации глюкозы и свободных жирных кислот в крови. Эти вещества служат энергетическим субстратом для клеток иммунной системы. Кроме того, глюкокортикоиды непосредственно регулируют иммунные процессы, влияя на активность тимоцитов и лимфоцитов; они являются одним из мощнейших факторов индукции апоптоза в иммунных клетках. Это в определенной степени сдерживает иммунный ответ организма и позволяет предотвратить аутоиммунное повреждение собственных клеток. Тем не менее чрезмерная активация указанных нейроэндокринных систем обуславливает истощение запасов гликогена с развитием недостаточности некоторых органов, например печени. Избыток глюкокортикоидов, безусловно, приводит к иммунодепрессивному состоянию.

Активация системы кровообращения, которая, как правило, возникает в ходе инфекционного процесса, с одной стороны, способствует более активному течению метаболических процессов в тканях, улучшению их оксигенации, ускорению “доставки” клеток, участвующих в иммунном ответе, к очагу воспаления. Однако, с другой стороны, повышение артериального давления и интенсификация работы сердца под влиянием симпатoadреналовой системы приводит к развитию относительной недостаточности венозного кровообращения, тахикардии, экстрасистолии и других аритмий, дыхательной недостаточности.

Благодаря усовершенствованию микробиологических методов исследования удалось доказать патогенетическое значение бактерий и вирусов в развитии наиболее распространенных неинфекционных соматических болезней. Например, активно изучается роль вирусов герпеса, цитомегаловируса, *Helicobacter pylori* и *Chlamydia pneumonia* в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца, вируса Эпштейна—Барр, HTLV-1, HTLV-2 и вирусов *Rapova* — в патогенезе опухолей, *Helicobacter pylori* — хронического гастрита и язвы желудка. Это значительно повышает медико-социальное значение инфекционных болезней, выдвигает ряд проблемных вопросов, касающихся демаркации соматических и собственно инфекционных болезней.

АЛЛЕРГИЯ

Исторически аллергия (от греч. *άλλος* — другой; *έρουον* — работа, действие) была открыта как измененная реакция организма на действие веществ антигенного происхождения, которое приводит к повреждению тканей и различным нарушениям в организме — воспалению, спазму бронхов, некрозу, шоку и т. п. Следовательно, аллергия — это нарушения, вызванные иммунными реакциями. Поскольку механизмы, лежащие в основе таких измененных реакций, принципиально не отличаются от используемых организмом для обеспечения иммунитета от инфекционных и неинфекционных антигенов, необходимо признать, что аллергические реакции имеют преимущественно количественные, а не качественные отличия.

Таким образом, *аллергия — это неадекватно сильная (гиперергия, гиперчувствительность) или измененная реакция организма на действие веществ антигенного происхождения, которая может вызвать повреждение тканей.*

ЭТИОЛОГИЯ

Причиной аллергии служат аллергены, а также аллергизирующие факторы, которые сами не являются аллергенами, но способствуют образованию аллергенов в организме.

Аллергены — это антигены, называемые аллергенами в том случае, если они вызывают такой иммунный ответ, который приводит к повреждениям в организме. Аллергенами могут быть полные и неполные антигены (гаптены). Неполные антигены обуславливают аллергию несколькими путями: 1) соединяясь с макромолекулами организма и индуцируя выработку антител, специфичность которых направлена против гаптена, а не против его носителя; 2) формируя антигенные комплексы с молекулами организма. Образующиеся при этом антитела реагируют лишь с комплексом, а не с его компонентами.

Аллергизирующие факторы — это физические (тепло, холод, ионизирующее излучение), химические (галогены, металлы) и биологические (вирусы, токсины) факторы, которые вызывают образование аллергенов из молекул организма посредством демаскирования скрытых антигенных детерминант или образования новых антигенных детерминант вследствие денатурации этих молекул. С образованными антителами демаскирующий или денатурирующий фактор не реагирует.

При повторном действии аллергизирующего фактора процесс демаскировки антигенных детерминант или денатурации собственных молекул повторяется, вырабатываются антитела, которые вступают в реакцию с образованными антигена-

ми, и развивается аллергическая реакция. Например, у некоторых людей охлаждение тела или органа приводит к изменению конфигурации криоглобулинов. вследствие чего в их молекулах появляются антигенные детерминанты, к которым вырабатываются антитела. После повторного охлаждения криоглобулины тем же способом изменяют свою третичную структуру, в них появляются не-свойственные при нормальной температуре антигенные детерминанты, к кото-рым в организме уже есть антитела. Это приводит к возникновению реакции антиген—антитело и холодовой аллергии. Подобный механизм может лежать в основе тепловой и лучевой аллергии.

Классификация аллергенов. Аллергены могут быть классифицированы по происхождению и по пути действия на организм.

Классификация аллергенов по происхождению. Различают аллерги-ны внешние (экзоаллергены) и внутренние (эндоаллергены; схема 13).

Внешние аллергены подразделяют на инфекционные, паразитические и неин-фекционные. Избыток инфекционных антигенов может послужить причиной ал-лергической реакции (например, туберкулиновый шок при парентеральном введе-нии туберкулина). Примером паразитических аллергенов являются инвазии гель-минтами, которые всегда сопровождаются аллергическими реакциями на их анти-гены. К неинфекционным аллергенам относятся: химические (промышленные, бытовые, лекарственные средства, в частности антибиотики, обезболивающие препараты и даже некоторые витамины, косметические средства); растительные (цветочная пыльца, пыль перетертых растений, мука); животные (эпидермис, вы-деления животных, перо и пух птиц); аллергены насекомых (яд пчел и ос, вещес-тва, выделяемые клопами и блохами в рану при укусе, выделения тараканов, ток-сины насекомых). Выяснилось, что для 80 % больных бронхиальной астмой аллер-геном служит домашняя пыль. Главная роль при этом принадлежит микроскопи-ческим клещам *Dermatophagoides pteronyssinus* и продуктам их жизнедеятельности, содержащимся в домашней пыли. Часто бронхиальную астму обуславливает ком-понент комнатной пыли, который является углеводом — продуктом естественного



Схема 13. Классификация аллергенов (по А.Д. Адо, 1970)

или бактериального распада целлюлозы хлопка. Этот аллерген обнаруживают лишь в жилых помещениях. В остальных случаях анафилактические реакции, в том числе и бронхиальную астму, вызывают другие аллергены (пыльца растений, слущенный эпидермис, шерсть животных), вещества, попадающие в организм парентеральным и пероральным путями, в частности и некоторые лекарственные средства — ацетилсалициловая кислота, антипирин, морфин и др. Среди наиболее многочисленных (около 100) пыльцевых аллергенов наибольшую алергизирующую активность обнаруживает пыльца амброзии и злаковых трав.

Внутренние аллергены подразделяют на естественные аутоаллергены (аутоантигены) и приобретенные антигены. Первые в норме вырабатываются в самом организме, например, аутоантигены головного мозга, хрусталика глаза, яичка, щитовидной железы, коркового вещества надпочечников, которые образуются за гистогематическим барьером и остаются изолированными этим барьером от иммуноцитов как у эмбриона в процессе формирования иммунологической толерантности, так и у здоровых взрослых людей.

Приобретенные (внутренние) аллергены образуются под действием алергизирующих факторов, например, ионизирующего излучения или йода.

Классификация аллергенов по пути действия на организм. Различают аллергены инъекционные, которые попадают в организм парентерально, например, противостолбнячная сыворотка или новокаин; контактные — вещества, действующие непосредственно на кожу и слизистые оболочки, например, краски, полимеры, металлы, косметические средства; респираторные — вещества, поступающие через дыхательные пути, например, цветочная пыльца; пищевые — воздействующие через органы пищеварения, например, антигены клубники и земляники.

ПАТОГЕНЕЗ

Разные по клиническим проявлениям алергические реакции имеют общие патогенетические механизмы. Различают три стадии алергических реакций: иммунологическую, патохимическую (биохимическую) и патофизиологическую (стадию функциональных и структурных нарушений).

Иммунологическая стадия алергических реакций и их классификация

Иммунологическая стадия начинается после первого столкновения организма с алергеном и завершается его взаимодействием с антителами или Т-лимфоцитами после повторного контакта с антигеном. В этой стадии происходит **сенсibilизация организма**, т. е. повышение чувствительности и обретение способности бурно реагировать на повторное введение антигена. Первое введение алергена называется сенсibilизирующим, а повторное, являющееся непосредственной причиной возникновения алергии, — завершающим. Установлено, что направление иммунной реакции, которая может привести к развитию алергии анафилактического типа, определяется в начале иммунизации соотношением Т-хелперов 1-го типа, тормозящих синтез IgE и предотвращающих анафилаксию, и Т-хелперов 2-го типа, активирующих синтез IgE и развитие анафилаксии.

Сенсибилизация бывает активной и пассивной. *Активная сенсибилизация* происходит при иммунизации антигеном, когда в ответ включается собственная иммунная система. Механизмы активной сенсибилизации таковы:

1) распознавание антигена, образование на каждый антиген специфических иммуноглобулинов (антител) или субпопуляций Т-лимфоцитов, хотя количество их может быть разным, что зависит от регуляции иммунного ответа;

2) распределение антител в организме, их проникновение в ткани и фиксация на тучных клетках (лаброцитах) или циркуляция в крови обусловлены тем, что каждый класс иммуноглобулинов имеет определенные возможности и приспособлен к выполнению определенных функций в определенном пространстве организма: IgM и IgG — в крови и межклеточном пространстве; IgE и IgG₄ — в тканях; IgA и IgE транспортируются в слизь и секреты; уровень IgD повышается во время беременности.

На характер аллергической реакции влияют следующие особенности иммуноглобулинов: 1) способность связывать комплемент, которая максимально выражена у IgM, умеренно — у IgG и почти отсутствует у IgE; 2) способность проникать в ткани, ограниченная у высокомолекулярных IgM, умеренная — у IgG, значительная — у IgE и IgD; 3) способность к сорбции на тучных клетках в основном характерна для IgE, а также наблюдается у IgG₄; 4) способность к преципитации наиболее выражена у IgM и IgG; 5) проникновение в секреты и слизь (основным секреторным типом антител являются IgA, значительно меньше это свойственно IgG и IgE); 6) способность проникать через плаценту, что, с одной стороны, играет важную роль в индукции иммунитета у плода, с другой — в возникновении иммунного конфликта между матерью и плодом и развитии аллергии у плода и новорожденного. Такой способностью у человека обладают преимущественно IgG.

При повторном введении антиген реагирует со всеми специфическими антителами, в частности на указанных клетках. У гвинейской свинки аллергическую реакцию можно вызвать на 7-й день после введения сенсибилизирующей дозы аллергена.

Пассивная сенсибилизация происходит в неиммунизированном организме после введения гуморальных антител или иммуноцитов, полученных из организма, иммунизированного этим антигеном. Способность отвечать аллергической реакцией проявляется обычно через несколько часов. Это время необходимо для распределения антител в организме и фиксации их на клетках.

Классификация аллергических реакций

Классификация аллергических реакций по времени их развития. В иммунологической стадии выделяют немедленный и замедленный типы аллергической реакции. При аллергической реакции немедленного типа иммуноглобулины — гуморальные антитела — распространяются в организме, выходят в ткани и секреты и в случае повторного введения антигена, сразу сталкиваясь с ним, немедленно вовлекаются в реакцию антиген—антитело.

Аллергическая реакция замедленного, или клеточного, типа развивается после повторного поступления антигена в ткани, когда в процессе сенсибилизации образуются преимущественно Т-лимфоциты. Ее признаки проявляются на протяжении нескольких часов и усиливаются в течение первых 2 сут.

Аллергическая реакция обоих типов может происходить одновременно против многих антигенов. Такая аллергическая реакция носит смешанный характер.

Классификация аллергических реакций по Кумбсу и Джеллу (с изменениями). В основу данной классификации (1968) положены место пребывания в тканях антигенов и антител и место реакции антигенов с антителами относительно клеток в тканях. По этим критериям иммунологической стадии были выделены типы аллергических реакций, приведенные ниже.

Тип I — анафилактические реакции (рис. 36). Антитела IgE и IgG₄ связаны со своими рецепторами на тучных клетках, а мелкодисперсный антиген поступает в ткани через сосудистую стенку из крови и через слизистые оболочки. Взаимодействие антигена с IgE и IgG₄ приводит к дегрануляции тучных клеток и высвобождению медиаторов, которые повышают проницаемость сосудистой стенки, вызывают миграцию нейтрофильных гранулоцитов и эозинофилов, бронхоспазм, секрецию слизи и т. п. Поскольку IgE и IgG₄ у человека обуславливают развитие анафилактических реакций, они получили название *реагинов*.

К этому типу реакций относится анафилаксия. **Общая анафилаксия** — это анафилактический шок. **Местную анафилаксию** подразделяют на кожную (кра-

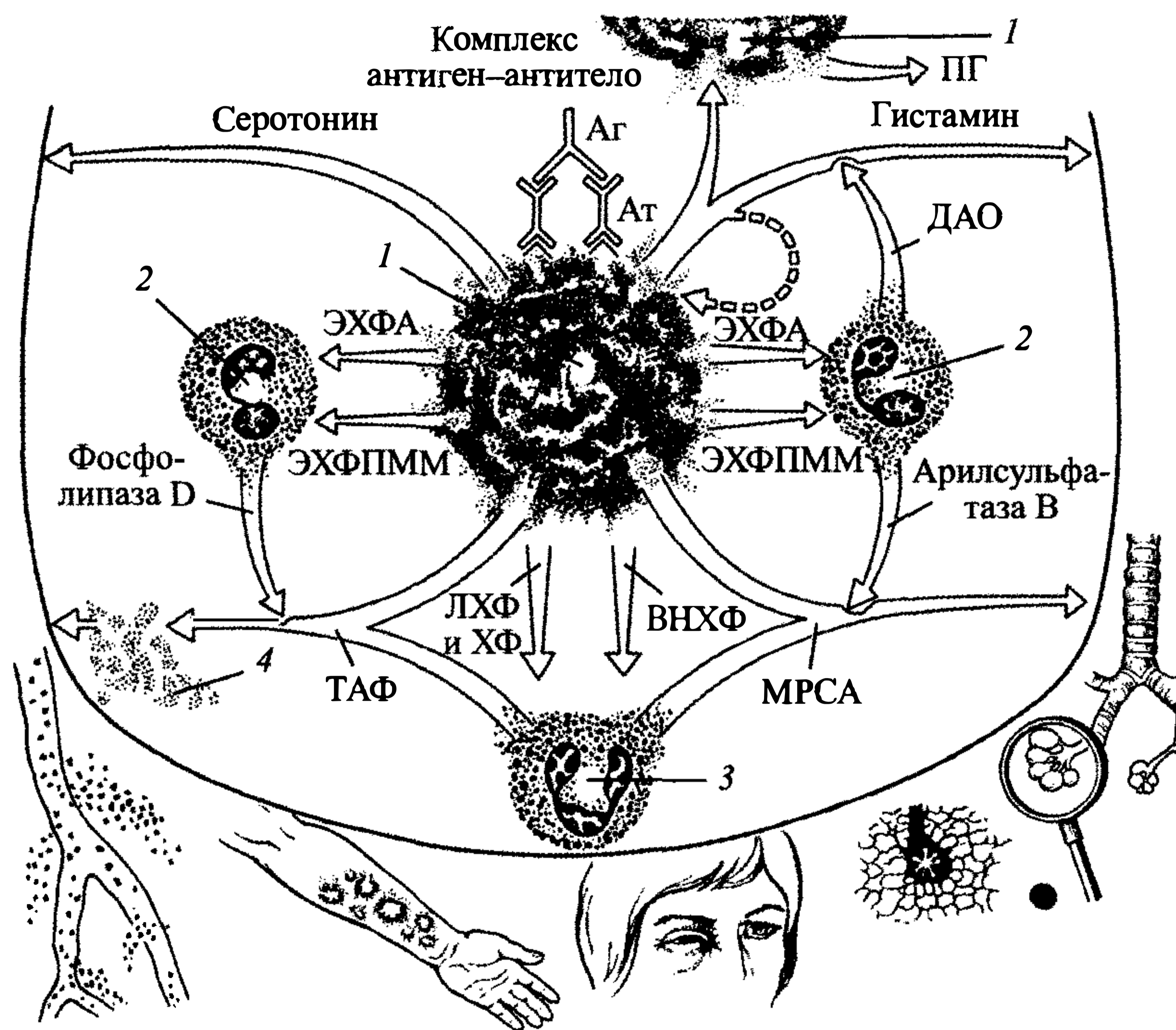


Рис. 36. Общие механизмы развития аллергической реакции анафилактического типа (по В.И. Пицкому, 1984):

1 — базофильный гранулоцит (тучная клетка); 2 — эозинофильный гранулоцит; 3 — нейтрофильный гранулоцит; 4 — тромбоциты; ЭХФА — эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии; ЭХФПММ — эозинофильный хемотаксический фактор промежуточной молекулярной массы; МРСА — медленно реагирующая субстанция анафилаксии; DAO — диаминоксидаза (гистаминаза); ВНХФ — высокомолекулярный нейтрофильный хемотаксический фактор; ЛХФ и ХФ — липидный хемотаксический и хемокинетический факторы; ТАФ — тромбоцитактивирующий фактор; ПГ — простагландины; Аг — антиген; Ат — антитело

пивница, феномен Овери) и анафилаксию других органов (бронхиальная астма, сенная лихорадка, поллинозы).

Реакции этого типа раньше называли *атопическими*. В настоящее время часть ученых называют атопическими те анафилактические реакции, к которым есть наследственная предрасположенность. Например, некоторые варианты бронхиальной астмы, в основе которых лежит анафилактическая реакция, могут быть названы еще и атопической бронхиальной астмой при наследовании механизмов, облегчающих развитие данной патологии.

Тип II — реакция цитолиза, или цитотоксического действия. Антиген является компонентом клетки или сорбирован на ней, а $IgG_{1,2,3}$ и IgM свободно циркулируют в крови. Аллергическая реакция начинается в результате прямого взаимодействия антител с антигенами клеточных мембран и активации комплемента, что приводит к повреждению клеток.

Другой механизм цитолиза — антителозависимый фагоцитоз клеток-мишеней нейтрофилами и макрофагами благодаря хемотаксическому и опсоническому действию иммуноглобулинов и фрагментов активированного комплемента, в частности $C3b$.

Кроме того, клетки-мишени, на поверхности которых расположено небольшое количество IgG , могут обезвреживаться по механизму антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ). При этом клетки-мишени не фагоцитируются, а обезвреживаются посредством внеклеточных механизмов, присущих нейтрофилам, макрофагам и НК (см. главу XVI “Воспаление”), которые связываются своими рецепторами с Fc-фрагментом IgG .

К реакциям цитолиза относятся гемолиз эритроцитов при переливании несовместимой крови, иммунное обезвреживание опухолевых клеток, реакция отторжения трансплантата и многочисленные аутоаллергические реакции, в частности аутоиммунные анемии, аутоиммунное разрушение тромбоцитов при болезни Верльгофа, цитолитическая форма гломерулонефрита, синдром Гудпасчера, при котором образуются антитела к базальной мембране почечных клубочков и легочных альвеол. Цитотоксическую аллергическую реакцию обуславливают и высокие дозы антилимфоцитарной цитотоксической сыворотки А.А. Богомольца (АЦС).

Тип III — иммунокомплексные реакции. Ни антиген, ни антитело при этом не являются компонентами клеток, и образование комплекса антиген—антитело—комплемент происходит в крови и межклеточной жидкости. Роль преципитирующих антител выполняют IgM и IgG .

При *избытке антител* быстро образуются нерастворимые комплексы, которые локализуются периваскулярно и в сосудистой стенке, в месте введения антигена и вызывают острую воспалительную реакцию. После активации комплемента анафилатоксины $C3a$ и $C5a$ вызывают дегрануляцию тучных клеток, артериальную гиперемию и повышение проницаемости сосудистой стенки, инициируют хемотаксис и активацию нейтрофилов. Захват нерастворимых комплексов макрофагами стимулирует секрецию ИЛ-1, ФНО- α , активных форм кислорода и NO , что усиливает повреждение тканей.

Такую реакцию (реакция Артюса) продемонстрировал М. Артюс после внутрикожного введения растворимого антигена гипериммунизированному кролику. Через 1 ч появляются отек и покраснение. Затем возникает инфильтрация нейтрофилами, которая через 8—12 ч может рассосаться, а может вызвать некроз.

Такой же механизм присущ аллергическим повреждениям легких при повторном вдыхании аллергенов, в частности микозного происхождения: легкие фермера в ответ на антигены микрополиспоры из заплесневелого сена, на антигены других паразитических грибов, в частности рода *Aspergillus*; профессиональное аллергическое повреждение органов дыхания антигенами кожи лошадей у конюхов, соответствующими антигенами птиц у птичников, другими антигенами биологической среды человека.

При **избытке антигена** образуются мелкие растворимые комплексы, содержащие фрагмент комплемента C3b, с помощью которого они связываются с рецептором CR1 на эритроцитах человека, что дает возможность транспортировать их в печень, где комплексы фагоцитируются и обезвреживаются макрофагами. Тем не менее при недостатке компонентов или дефектности механизмов активации комплемента по классическому пути, нарушении функций фагоцитов или уменьшении их количества, нарушении строения или блокады антителами рецептора CR1 эритроцитов и значительной перегрузке этой системы антигеном комплексы не удаляются, а циркулируют в крови и оседают в сосудистой стенке в участках со сниженной скоростью кровотока (почки, суставы, кожа, сосудистое сплетение желудочков мозга и др.). Это вызывает нарушение микроциркуляции и вторичную альтерацию тканей активированными компонентами комплемента, нейтрофилами и макрофагами.

К реакциям такого типа относятся сывороточная болезнь, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, узелковый полиартериит, иммунокомплексный гломерулонефрит, склерозирующий панэнцефаломиелит и др. Особенность сывороточной болезни — возможность развития не только после повторного, но и после однократного введения большого количества сыворотки, когда ее белки сохраняются в тканях до появления антител к ним.

Тип IV — реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Этот тип гиперчувствительности представляет собой неадекватно сильные реакции, обеспечивающие клеточный иммунитет. Основная особенность такой реакции заключается в том, что с антигеном, являющимся внутренним или внешним компонентом клеток, взаимодействуют сенсibilизированные Т-хелперы, которые после стимуляции АПК активируют макрофаги, Т-киллеры и другие киллерные клетки. Реакция ГЗТ не менее специфична относительно антигена, чем реакция с иммуноглобулинами. Однако в ткани, где происходит эта реакция, среди множества клеток, разрушающих антиген и ткань, определяются лишь несколько процентов Т-лимфоцитов, которые могут специфически реагировать с антигеном. Этот факт стал понятным после открытия лимфокинов — особых веществ, выделяемых Т-лимфоцитами, которые стимулируют другие лейкоциты к борьбе с антигеном. Благодаря им даже небольшое количество иммунных Т-лимфоцитов может привлекать для разрушения антигена большое количество нейтрофилов и макрофагов. Такая реакция развивается на протяжении 24—48 ч и проявляется эритемой и уплотнением тканей вследствие их инфильтрации, преимущественно мононуклеарами.

Примерами реакций такого типа служат реакция Манту на туберкулин, контактный дерматит, псориаз, реакция на укусы насекомых, образование гранул при туберкулезе, лепре, оспе, кори, герпесе, грибковых поражениях, лейшманиозе и др. Вместе с реакцией цитолиза она принимает участие в отторжении трансплантата.

Тип V — стимулирующие и тормозящие аллергические реакции, которые также имеют название *паторегуляторные*, или *рецепторзависимые*. В результате действия антител на клетки, несущие антиген, функции этих клеток или стимулируются, или тормозятся. Механизм таких реакций объясняется тем, что образующиеся антитела (прежде всего IgG) специфичны к клеточным рецепторам, предназначенным для гормонов или медиаторов. При раздражении рецепторов возникает эффект стимуляции, а при блокаде антителами или аутоиммунном компонентзависимом разрушении рецепторов действие гормонов и медиаторов тормозится.

Стимулирующие аллергические реакции. Стимулирующие антитела фактически имитируют действие стимулирующего гормона, но регуляция их продукции не осуществляется. В норме выработка гормона своевременно уменьшается или прекращается вследствие отрицательной обратной связи при усилении функции стимулированного органа или ткани. Однако лимфоциты не имеют такой обратной связи с функцией повреждаемого органа. Иммуноциты продолжают синтез стимулирующих антител, вызывая развитие болезни, тяжесть которой определяется тем, насколько важный регуляторный механизм повреждается.

Именно описанный выше механизм обуславливает патогенез аутоиммунного тиреотоксикоза при диффузном токсическом зобе (болезнь Базедова—Гревса), при котором антитела реагируют с гликопротеидной частью рецепторов фолликулярных эндокриноцитов (тироцитов), предназначенных для тиреотропина (тиреотропного гормона гипофиза), а уровень самого тиреотропина в крови очень низкий. При этом к рецептору могут вырабатываться одновременно два типа аутоантител. Аутоантитела к ганглиозидной части рецептора стимулируют выработку и секрецию тиреоидных гормонов, а аутоантитела к его белковой части вызывают гиперплазию щитовидной железы. Известны случаи, когда у больного вырабатывается только один вид этих аутоантител и развивается либо тиреотоксикоз без гиперплазии щитовидной железы, либо диффузная гиперплазия железы без гиперфункции, известная как спорадический зоб.

Еще одним примером стимулирующей аллергической реакции является идиопатический гирсутизм, когда у женщин вырабатываются антитела к тестостероновым рецепторам, расположенным на волосяных фолликулах. Это вызывает оволощение по мужскому типу.

При раздражении аутоантителами инсулиновых рецепторов может возникнуть гипогликемия.

Тормозящие аллергические реакции также достаточно распространены. Доказано, что механизм аллергических тормозящих рецепторзависимых реакций лежит в основе многих болезней, патогенез которых ранее был неизвестен. Так, миастения обусловлена образованием аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам на мембране мышечного волокна; аутоантитела блокируют и разрушают эти рецепторы, вызывая мышечную слабость. Блокада аутоантителами β_2 -адренорецепторов в бронхиолах обуславливает одну из форм бронхиальной астмы. Разрушение или блокада аутоантителами инсулиновых рецепторов на органах-мишенях приводит к развитию одной из форм инсулиннезависимого сахарного диабета.

Иммунные реакции против трансплантата. Отторжение трансплантата происходит вследствие отличия антигенов пересаженной ткани от антигенов, к которым в организме реципиента сформировалась толерантность.

По степени эволюционного родства различают: аллоантигены (изоантигены) — антигены у лиц одного вида; гетероантигены — антигены у лиц разных видов; ксеногенные антигены — антигены чужеродных, в частности искусственных, веществ.

Антигенные отличия у двух неинбредных индивидов одного вида могут существовать относительно тысяч антигенов одновременно. Однако не все они обладают одинаковой силой (иммуногенностью). Наиболее сильные трансплантационные антигены кодируются в локусе хромосомы 6 у человека и являются антигенами ГКГС. Патогенез отторжения трансплантата соответствует общим закономерностям патогенеза аллергических реакций смешанного типа. Преимущественное значение имеет клеточная реакция замедленного типа. Гуморальные антитела действуют по цитотоксическому типу (согласно классификации Джелла—Кумбса).

После пересадки облученным животным аллогенного костного мозга здорового донора его Т- и В-лимфоциты начинают иммунную реакцию против тканей облученного реципиента. Эту реакцию называют *реакцией трансплантата против хозяина*.

Патохимическая стадия аллергических реакций

Сущность патохимической (биохимической) стадии заключается в выработке или активации БАВ с момента взаимодействия антигена с антителом (схема 14).

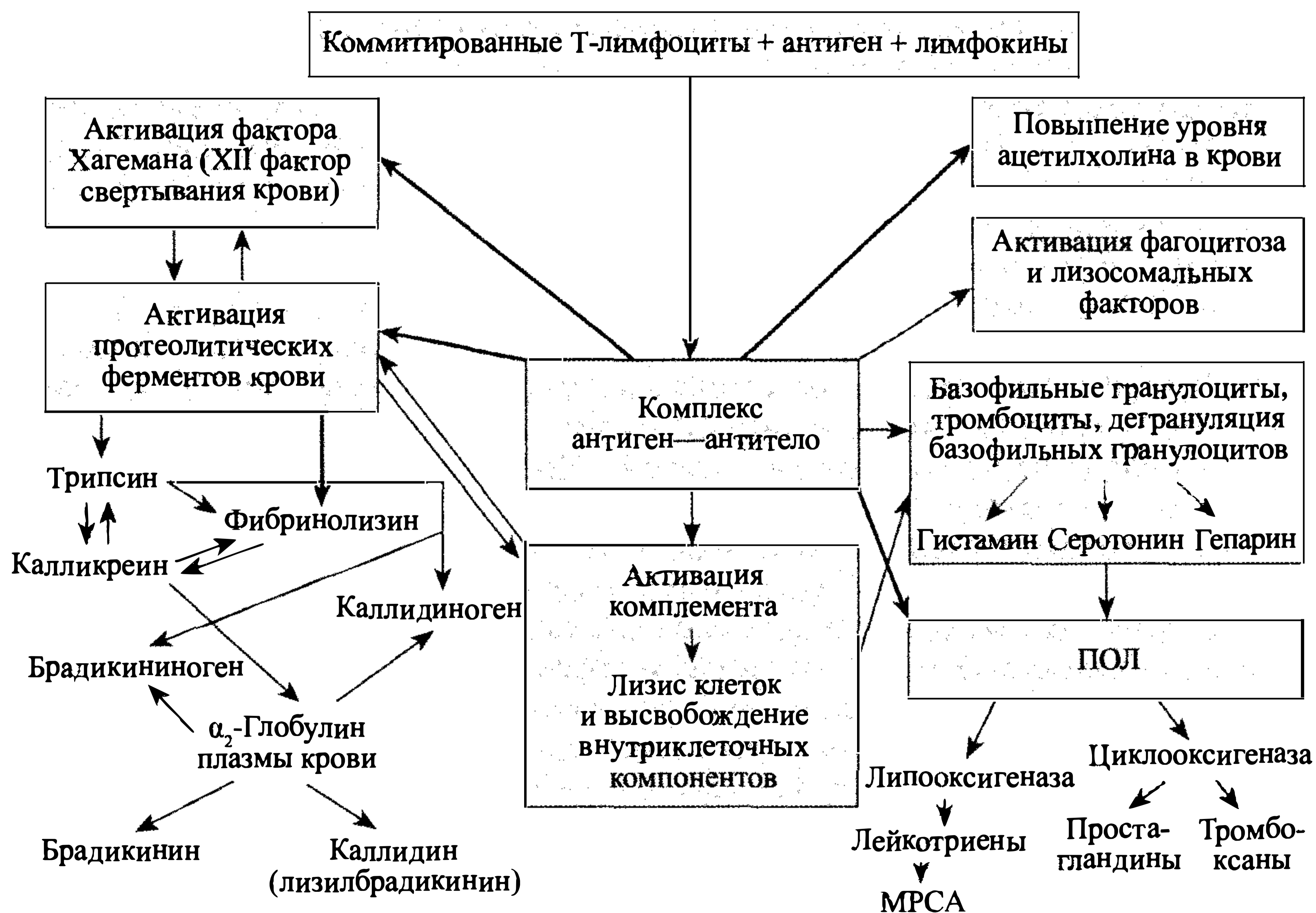


Схема 14. Образование БАВ при аллергических реакциях: МРСА — медленно реагирующая субстанция анафилаксии

Вместе с тем активируются и механизмы системы дезактивации БАВ. Следовательно, результат патохимической стадии зависит от баланса обоих процессов — выработки и дезактивации БАВ. Этим результатом может быть аллергия, когда избыточное количество БАВ обуславливает развитие третьей стадии аллергической реакции — стадии структурных и функциональных нарушений, или иммунитет, когда разрушается возбудитель болезни, а системы дезактивации БАВ успевают своевременно затормозить их действие и не допустить повреждения собственных тканей организма.

Патохимическая стадия аллергических реакций немедленного типа включает:

- *активацию* системы комплемента, фактора Хагемана — XII фактора свертывания крови, протеолитических ферментов крови — трипсиногена, плазминогена (профибринолизина), калликреиногена, протеолитических ферментов тканей — коллагеназы, эластазы, гиалуронидазы;
- *дегрануляцию* тучных клеток с выделением из них гистамина, гепарина, серотонина, фактора хемотаксиса нейтрофильных гранулоцитов, воспалительного фактора анафилаксии, ферментов;
- *пероксидное окисление липидов и синтез производных фосфолипидов*;
- *изменение уровня электролитов*. Повышение концентрации ионов натрия и кальция в цитоплазме, а ионов калия — во внеклеточной жидкости обуславливает изменение возбудимости тканей;
- *возбуждение нервных рецепторов боли*;
- *распад лейкоцитов и высвобождение лизосомальных ферментов*.

Подробно медиаторы воспаления и аллергии описаны в главе XVI “Воспаление”, куда мы и отсылаем читателя.

Все системы БАВ связаны между собой прежде всего механизмами взаимоактивации, однако действуют также механизмы торможения. В определении характера аллергических реакций особое значение могут приобретать отдельные системы БАВ: 1) зависимые от базофильных гранулоцитов (анафилаксия, бронхиальная астма, крапивница); 2) зависимые от комплемента (васкулит, пневмонит); 3) цитотоксического типа (васкулит, пурпура).

Патохимическая стадия аллергических реакций замедленного типа. Эти аллергические реакции имеют важные особенности: реакция гиперчувствительности замедленного типа происходит при непосредственном контакте лимфоцита с антигеном. Если антиген является компонентом клетки, то к данной клетке прикрепляются Т-киллеры и вызывают гибель клетки-мишени. Т-киллеры выделяют перфорин, который, подобно компонентам комплемента, активно погружается в мембрану клетки или бактерии и полимеризируется, образуя в мембране сквозные каналы, из-за которых в клетку неконтролировано поступают кальций, натрий и вода, обуславливая быструю гибель клетки-мишени. Кроме того, Т-киллеры вырабатывают гранзимы — гранулы с сериновыми протеиназами, которые через перфориновые поры в мембране входят в цитоплазму клетки и активируют группу каспаз (10 типов сериновых протеиназ), из которых каспаза 7 активирует в ядре эндонуклеазы, разрушающие нуклеиновые кислоты ядра клетки. Т-киллеры своими рецепторами апоптоза Fasligand активируют рецептор клетки Fas, что также активирует каспазы цитоплазмы и эндонуклеазы ядра, приводя к апоптотической смерти клетки.

При контакте с антигеном АПК и Т-лимфоциты вырабатывают цитокины, которые являются основными БАВ в реакциях замедленного типа и также описа-

ны в главе XVI “Воспаление”. С помощью цитокинов Т-лимфоциты руководят функцией других лейкоцитов и влияют на ткани, органы и организм в целом.

В организме существуют *механизмы дезактивации БАВ* и защиты органов-мишеней от их влияния:

1. *Прекращение секреции БАВ*: цАМФ тормозит дегрануляцию тучных клеток, гидрокортизон угнетает активацию лизосом и образование лизосомальных ферментов. Ингибитор продукции эйкозаноидов — липомодулин, являющийся посредником действия глюкокортикоидов, угнетает фосфолипазу A_2 , которая высвобождает арахидоновую кислоту из липидов мембран. Ингибитором широкого спектра действия служит гепарин.

2. *Угнетение БАВ* (протеолитических ферментов крови — трипсина, плазмина, калликрейна, а также комплемента). α_2 -М — ингибитор протеолитических ферментов лизосом лейкоцитов и кининовой системы; α_1 -антитрипсин — ингибитор трипсина и химотрипсина; антитромбин III и α_2 -антиплазмин угнетают протеолитические ферменты крови, тормозя системы коагуляции, фибринолиза и комплемента; гистамин посредством H_2 -рецепторов тормозит активность Т-киллеров, секрецию лимфоцитами лимфокинов.

3. *Разрушение БАВ*. Существуют системы разрушения всех БАВ. Эту функцию выполняют ферменты с соответствующей специфичностью: гистаминаза, карбоксипептидазы, протеиназы, холинэстеразы; ферменты разрушения всех эйкозаноидов, например арилсульфатазы А и В, разрушают по тиоэфирной связи лейкотриен D_4 в составе МРСА; супероксиддисмутаза (внутриклеточный фермент) и церулоплазмин (в крови и межклеточной жидкости) дезактивируют супероксидный анион $\cdot O_2^-$, который является опасным окислителем при свободнорадикальном окислении. Особое место в системах угнетения и разрушения БАВ занимают эозинофильные гранулоциты. Они содержат гистаминазу, арилсульфатазу и другие системы разрушения эйкозаноидов, а также “большой белок эозинофилов”, с помощью которого дезактивируют разнообразные вещества.

4. *Защита клеток-мишеней от влияния БАВ* с помощью контррегуляторных гормонов — антагонистов БАВ (адреналина, гидрокортизона) или посредством изменения функционального состояния клеток (наркоза).

Аллергическая реакция развивается в том случае, если секреция БАВ под влиянием комплекса антиген—антитело превышает возможности систем дезактивации БАВ и защиты клеток или когда комплемент и Т-киллеры непосредственно повреждают клетку.

Если БАВ образуется больше, чем может быть дезактивировано собственными системами организма, наблюдается лавинообразное нарастание аллергического процесса с развитием шока. Это связано со способностью одних БАВ активировать образование других без участия комплекса антиген—антитело. Этим, очевидно, можно объяснить развитие тяжелых аллергических реакций на сравнительно низкие завершающие дозы антигена.

Интенсивность образования БАВ зависит также от состояния и наследственно обусловленных возможностей систем, образующих БАВ. Эти системы по функциональным особенностям, а иногда и качественно отличаются в разных организмах. Следовательно, у двух индивидов с одинаковыми характеристиками иммунологической стадии аллергическая реакция в патохимической стадии может быть неодинаковой.

Патофизиологическая стадия аллергических реакций

Функциональные и структурные нарушения в органах при аллергии могут развиваться в результате прямого повреждения клеток лимфоцитами-киллерами и активированным компонентом, влияния БАВ, индуцированных комплексом антиген—антитело, а также повторно в качестве реакции на первичные аллергические изменения в любом органе.

Система кровообращения. При аллергии нарушается работа сердца, снижается артериальное давление, резко повышается проницаемость сосудов. Может наблюдаться внезапная асистолия, которую в эксперименте удается вызвать введением брадикинина. Снижение артериального давления обусловлено преимущественно действием брадикинина и ацетилхолина, а также гистамина, серотонина, некоторых простагландинов. Биогенные амины и брадикинин повышают проницаемость сосудистой стенки, и поэтому при аллергии во многих случаях развивается отек. Кроме расширения сосудов наблюдается их спазм в некоторых органах. Так, у кроликов аллергическая реакция проявляется как спазм сосудов легких.

Органы дыхания. Кинины, серотонин, гистамин, МРСА, ПГF_{2α} вызывают сокращение неисчерченной мышечной ткани бронхов, что приводит к нарушению легочной вентиляции, кислородному голоданию.

Система крови. Аллергия активизирует свертывающую систему крови вследствие активации фактора Хагемана, противосвертывающую — благодаря высвобождению гепарина, фибринолитическую — посредством преобразования плазминогена в плазмин. Суммарный эффект нарушения свертывания крови неодинаков на разных уровнях кровеносного русла. При анафилактическом шоке способность крови к свертыванию в аорте и крупных сосудах снижена, тогда как в капиллярах наблюдается тромбоз.

Нервная система. Биологически активные амины и кинины в нормальных условиях являются медиаторами болевой чувствительности. Даже в очень низких концентрациях они вызывают боль, жжение, зуд, могут влиять на другие нервные рецепторы в кровеносных сосудах и тканях.

В *патофизиологической стадии* аллергические реакции усиливаются у лиц с дефицитом гормонов и веществ, контррегуляторных относительно флогогенных БАВ — катехоламинов, глюкокортикоидов, кортикотропина, а также у лиц с повышенной чувствительностью клеток-мишеней к действию БАВ.

Механизмы формирования аллергических реакций

Кроме аллергенов в возникновении аллергических реакций большое значение имеет состояние организма. В связи с этим различают два основных вида аллергии: у людей с нормальной иммунной системой и у лиц с первичным дисбалансом иммунной системы.

Аллергия у лиц с нормальной иммунной системой при адекватной выработке антител и БАВ вызывается чрезмерным количеством антигена; ее механизм заключается в перенапряжении иммунной системы и систем продукции БАВ. Установлено, что количество антигенов, парентерально поступающих в организм в естественных условиях, очень невелико, и чрезмерным для нормального здорового человека может быть 0,1 мл лошадиной сыворотки.

Возможность развития аллергии у здоровых лиц обусловлена, очевидно, преобладанием суммарной мощности систем продукции БАВ под влиянием большого количества комплексов антиген—антитело над системами дезактивации БАВ. Причиной такого неравновесия является формирование систем продукции и дезактивации БАВ как разных факторов естественного отбора. Эволюция обусловила формирование таких систем, которые могут реагировать выбросом БАВ на повторное поступление в организм даже единичного микроорганизма. Поскольку возбудитель (антиген) может проникнуть в организм в любом месте, то и антитела, и связанные с иммунными механизмами системы продукции БАВ (например, базофильные гранулоциты) должны были бы локализоваться во всех тканях организма. Известно, что для обеспечения всех тканей антителами организм вырабатывает в среднем 100 000 молекул антител на одну молекулу антигена. Кроме того, все области организма обеспечены системами продукции и активации БАВ. Суммарная способность всех базофильных гранулоцитов организма к выбросу биогенных аминов при одномоментной дегрануляции очень высокая.

Таким образом, генерализация активации БАВ всегда смертельно опасна и приводит, в частности, к развитию шока.

Однако естественный отбор обусловил низкие функциональные возможности систем дезактивации, способных обезвреживать сравнительно невысокие дозы БАВ, поскольку в организм в естественных условиях поступает небольшое (по массе) количество инфекционного антигена. С точки зрения инфекционности, 1000 микроорганизмов могут оказаться гигантской дозой при особо опасных инфекционных болезнях. В то же время антигенная масса 1000 микроорганизмов очень мала. Этим и объясняется преобладание потенциальной мощности систем продукции БАВ над системами их дезактивации.

Возникает практический вопрос: какое наименьшее количество антигена вызовет аллергию, поскольку эта доза антигена равна количеству БАВ, которое превысит мощность систем дезактивации БАВ. Известно, что завершающая доза, способная вызвать в здоровом организме смертельный анафилактический шок, приблизительно в 10 раз превышает сенсibiliзирующую дозу, составляющую 10^{-6} мл (0,07 мкг белков) лошадиной сыворотки. Эти фактически очень низкие дозы и являются избытком антигена для здорового человека. А в современных условиях возможна значительно большая нагрузка антигеном, в частности при введении обезболивающих веществ, антибиотиков и др. Так, парентеральное введение 2 мл 2 % раствора новокаина или лидокаина у сенсibiliзированного человека может вызвать смертельный анафилактический шок.

Попадание антигена в организм в высоких дозах, способных обусловить развитие аллергии, возможно при парентеральном введении вакцин и лекарственных средств. Способствует этому и недостаточность выработки IgA или его секреторного компонента S, а также повышение проницаемости сосудистой стенки или слизистой оболочки бронхов и кишечника. Так, известно, что у детей раннего возраста, в отличие от взрослых, через кишечник могут попадать в кровь высокомолекулярные нативные белки, что приводит к повышению частоты пищевых аллергий в данной возрастной группе.

Даже при попадании незначительных количеств антигена через кожу и слизистые оболочки он может накапливаться в крови и тканях на фоне повреждения систем, обеспечивающих его обезвреживание и выведение. Поскольку ксе-

нобиотики преимущественно обезвреживаются макрофагами печени, а выводятся из организма почками, частой причиной аллергических реакций является патология печени или почек.

Аллергия у лиц с первичным дисбалансом иммунной системы может развиваться под влиянием обычных и даже сниженных доз антигена, которые у здоровых лиц не вызовут заболевание. Основой этого являются приобретенные или наследственные нарушения регуляции иммунной системы.

Поскольку для развития анафилактических аллергических реакций большое значение имеет количество IgE, то соотношение Т-хелперов 1-го и 2-го типа может определить направление иммунного ответа. Так, с одной стороны, синтез IgE активируют Т-хелперы 2-го типа, которые вырабатывают интерлейкины ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, стимулирующие синтез иммуноглобулинов, а также ИЛ-10, тормозящие Т-хелперы 1-го типа. С другой стороны, Т-хелперы 1-го типа являются контррегуляторными относительно Т-хелперов 2-го типа, поскольку направляют иммуногенез по линии активации клеточного иммунитета. Они вырабатывают ИЛ-2 и γ -ИФ, которые стимулируют макрофаги, Т-лимфоциты-киллеры и НК и тормозят Т-хелперы 2-го типа, а значит, и синтез иммуноглобулинов. Макрофаги вырабатывают ИЛ-12, который увеличивает количество Т-хелперов 1-го типа и тем самым снижает активность Т-хелперов 2-го типа, тормозя синтез IgE и развитие анафилаксии.

Таким образом, преобладание активирующей функции Т-хелперов 2-го типа сопровождается усиленной выработкой гомоцитотропных антител IgE и IgG₄, а аллергическая реакция становится анафилактической. Наоборот, в случае преобладания активности макрофагов и Т-хелперов 1-го типа анафилактическая аллергическая реакция может не развиваться. Такая дисфункция иммунной системы может быть следствием воздействия как наследственных или врожденных, так и приобретенных факторов. Например, у женщин эстрогены активируют Т-хелперы 2-го типа, что повышает их стойкость к внеклеточным возбудителям инфекции, но одновременно возрастает и вероятность развития аллергических реакций анафилактического типа. Кроме того, активность Т-хелперов 2-го типа повышена у лиц, которые болеют или когда-то болели гельминтозом, поскольку усиление синтеза IgE необходимо для обезвреживания паразитов эозинофилами.

Такая ситуация может возникать и в случае дефицита Т-лимфоцитов при инволюции вилочковой железы после стресса или в старческом возрасте, но при условии сохранения способности вырабатывать гуморальные антитела. Стимуляция иммунокомпетентных клеток в данной ситуации способствует ликвидации инфекционного процесса и вместе с тем — прекращению аллергической реакции.

АУТОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Аутоаллергические (аутоиммунные) болезни развиваются в результате образования антител или Т-киллеров, способных взаимодействовать с антигенами собственного организма. Это возможно при демаскировке антигенов, устранении иммунологической толерантности и соматических мутациях Т-лимфоцитов.

Демаскировка антигенов наблюдается в высокодифференцированных органах (головной мозг, хрусталик глаза, яичко, щитовидная железа и т. п.) при наруше-

нии проницаемости гистогематических барьеров. В этих органах содержатся вещества, являющиеся аутоантигенами, поскольку в период формирования иммунологической толерантности и в дальнейшем они были изолированы от иммунной системы гистогематическими барьерами. Нарушение проницаемости барьеров обуславливает демаскировку этих аутоантигенов и выработку к ним аутоантител и/или Т-киллеров. По такому типу развивается разрушение Т-киллерами и аутоантителами ткани щитовидной железы при тиреоидите Хашимото.

Демаскировка аутоантигенов, расположенных внутри клеток и биологических макромолекул, определяется в органах, где специализированные барьеры отсутствуют. Под влиянием физических, химических и биологических факторов возможно выявление потенциально аутоантигенных детерминант и возникновение аутоаллергической реакции. Так, при рассеянном склерозе определяются Т-киллеры и антитела, специфические к компонентам миелина нервной ткани. При синдроме Гудпасчера образуются аутоантитела к компоненту коллагена IV типа, который входит в состав базальной мембраны легочных альвеол и почечных клубочков. Первичный билиарный цирроз характеризуется наличием антител к антигенам митохондрий. При идиопатической болезни Аддисона в крови определяются аутоантитела к антигенам надпочечников, при идиопатическом гипопаратиреозе — аутоантитела к цитоплазматическим антигенам клеток паращитовидных желез.

Устранение иммунологической толерантности к нормальным компонентам тканей. Возможно, например, устранение толерантности к гаптенам своего организма после замены носителя гаптеннов. Известно, что к большинству антигенов своего организма В-лимфоциты не толерантны. Это объясняется отличиями условий формирования иммунологической толерантности у Т- и В-лимфоцитов: в вилочковой железе формируется толерантность только Т-лимфоцитов, а В-лимфоциты могут быть нетолерантными. Однако в норме В-лимфоциты не вырабатывают аутоантитела к компонентам собственного организма, поскольку к ним толерантны Т-лимфоциты. При встрече с этими антигенами Т-хелперы не активируются и не вступают во взаимодействие с В-лимфоцитами, без чего нетолерантные В-лимфоциты не привлекаются к иммунному ответу.

Тем не менее возможна активация лимфоцитов на антиген собственного организма после попадания в него чужеродных макромолекулярных антигенов, к которым присоединяются собственные. В данном случае Т-лимфоциты начинают реагировать на чужеродные антигены и кооперируются с В-лимфоцитами, а В-лимфоциты в свою очередь — на гаптены собственного организма, которые вошли в антигенный комплекс с чужеродным носителем. Очевидно, при таком механизме микроорганизмы и макромолекулярные вещества, выполняющие в организме функции носителей гаптеннов, способны индуцировать аутоиммунные болезни.

В-лимфоциты в обход Т-хелперов могут непосредственно активироваться высокомолекулярными антигенами типа пневмококковых полисахаридов (поликлональные, или суперантигены) или стимулироваться после аномальной экспрессии собственных антигенов ГКГС II класса клетками, которые в норме не презентируют антиген, например эпителиоцитами печени (гепатоцитами).

Относительно многих веществ в организме поддерживается иммунологическая толерантность, в основе которой — низкодозовая активация антигенами Т-су-

прессорных функций лимфоцитов. Неблагоприятные влияния на организм, а также наследственные нарушения могут обусловить снижение супрессорной функции Т-лимфоцитов и вызывать иммунный ответ против нормального компонента организма.

Устранение иммунологической толерантности возможно в случае иммунизации близкородственными антигенами. Данный феномен может развиваться вследствие микрогетерогенности клона иммуноцитов и угасания супрессорной активности.

Соматические мутации в различных органах могут привести к образованию клеток или молекул с необычными антигенными свойствами. В большинстве случаев это завершается быстрой элиминацией мутированного клона соматических клеток даже без развития аллергии. Тем не менее, если последствия мутации сохранятся, может возникнуть аллергическая реакция на измененные клетки или молекулы. Так, характерный признак ревматоидного артрита — наличие IgM, специфических к Fc-участку IgG, который отличается аномальным составом олигосахаридного компонента. Можно предположить, что причиной изменения структуры Fc-участка IgG является *соматическая мутация В-лимфоцита*.

Мутации Т-лимфоцитов имеют особое значение, поскольку могут стать причиной аутоиммунных заболеваний в связи с тем, что приводят к образованию запрещенных клонов Т-лимфоцитов, которые воспринимают нормальные компоненты организма как чужеродные антигены и могут атаковать их. По такому типу происходит разрушение Т-киллерами β -эндокриноцитов островков Лангерганса при инсулинзависимом сахарном диабете 1-го типа.

Кроме того, мутации Т-лимфоцитов первично могут обусловить ослабление их супрессорной функции относительно В-лимфоцитов, не обладающих толерантностью к собственным антигенам. Вследствие этого нетолерантные В-лимфоциты начинают реагировать на нормальные компоненты тканей собственного организма. К аутоиммунным заболеваниям, развивающимся по этому типу, относятся системная красная волчанка, аутоиммунная гемолитическая анемия, болезнь Верльгофа и лейкопения. В патогенезе системной красной волчанки основное значение имеют противоядерные аутоантитела к двухцепочечной ДНК, которые реагируют с компонентами ядер клеток крови и тканей.

ЛОЖНАЯ АЛЛЕРГИЯ (ПАРААЛЛЕРГИЯ, ГЕТЕРОАЛЛЕРГИЯ)

Раньше термином “парааллергия” обозначали аллергическое состояние, обусловленное одним аллергеном относительно другого. Почти такой же смысл имело понятие “гетероаллергия” как реакции аллергического типа в организме, сенсибилизированном одними веществами, на завершающую дозу других веществ, преимущественно бактерий или их токсинов.

Доказательство того факта, что аллергические реакции обязательно начинаются с иммунологической стадии, позволило А.Д. Адо выделить истинные и ложные аллергические реакции. *Истинные аллергические реакции* запускаются иммунными механизмами и взаимодействием антигенов с антителами. В механизме *ложных аллергических реакций* реакция аллергена с антителом отсутствует.

Таким образом, согласно современным представлениям, *парааллергия (аллергоидные реакции) и гетероаллергия — это группа реакций, которые по проявлениям и*

способам воспроизведения подобны аллергии, однако отличаются от нее отсутствием иммунологической стадии и реакции антиген—антитело. Аллергоидные реакции развиваются довольно часто. Так, около 40 % случаев бронхиальной астмы у детей, проживающих в городе, развиваются на фоне ложной аллергической реакции.

Возникновение парааллергических реакций объясняется способностью веществ, вызывающих парааллергию, активировать выработку БАВ без взаимодействия с антителами, обуславливая при этом клинические проявления, подобные аллергии. В частности парааллергию могут вызывать либераторы гистамина — факторы, под прямым влиянием которых происходит дегрануляция тучных клеток крови без участия IgE. К таким факторам относятся ацетилсалициловая кислота, опиаты, цитостатические препараты, миорелаксанты, радиоконтрастные вещества, нестероидные противовоспалительные препараты, холод, ионизирующее и ультрафиолетовое излучение, физическая нагрузка, фрагменты компонента С3а и С5а, аутоантитела к IgE, аутоантитела к фрагменту Fcε-I рецептора к IgE на тучных клетках, ИЛ-3, ИЛ-8, некоторые хемокины и отдельные компоненты продуктов питания, например лектин клубники.

БАВ могут образовываться и без дегрануляции тучных клеток. Так, аллергоидный астматический синдром, нередко возникающий при употреблении ацетилсалициловой кислоты, в частности обусловлен тем, что блокада циклооксигеназы приводит к угнетению продукции противовоспалительных простагландинов и неадекватному усилению синтеза лейкотриенов из арахидоновой кислоты.

Аллергоидные реакции могут развиваться и при нарушении баланса систем продукции и дезактивации БАВ. При нарушении системы продукции характерны интенсивное образование, активация и высвобождение БАВ, например при возрастающей дегрануляции базофильных гранулоцитов. Нарушение функции систем дезактивации и угнетения выработки БАВ наблюдается вследствие таких факторов: недостаточного образования ингибиторов БАВ, например, при наследственной форме ангионевротического отека Квинке, который развивается при наследственном дефиците ингибитора компонента комплемента С1; дефицита ферментов, разрушающих БАВ; нарушения функций органов, дезактивирующих БАВ.

Парааллергией следует называть ложные аллергические реакции, обусловленные введением в организм одного и того же вещества, гетероаллергией — реакции организма, “подготовленного” одним веществом, на провоцирующее введение другого вещества.

Парааллергические реакции могут быть местными и общими. К местным реакциям относится феномен Швартцмана, к общим — феномен Санарелли.

Феномен Швартцмана возникает в результате введения животным фильтрата культуры возбудителей брюшного тифа в кожу, а через сутки — внутривенно. На месте первичного введения развивается геморрагически-некротическое воспаление. Основой этого эффекта является суммарное токсическое действие эндотоксина возбудителя брюшного тифа.

Феномен Санарелли воссоздают посредством внутривенного введения нелетальной дозы эндотоксина холерных вибрионов, а через сутки — фильтрата культуры кишечной палочки. Развивается тяжелая общая реакция по типу шока. П.Ф. Здровский показал, что аналогичный феномен можно воссоздать и с помощью эндотоксинов других микроорганизмов. Феномен Санарелли сходен по механизму

с феноменом Швартцмана. Оба феномена имеют большое значение в механизме развития инфекционных болезней.

От парааллергии и гетероаллергии следует отличать *перекрестные аллергические реакции*, развивающиеся в организме, иммунизированном одними микроорганизмами, на введение других микроорганизмов, которые имеют антигены, общие с первыми.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ АЛЛЕРГИИ. ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ

Предотвратить развитие аллергических заболеваний можно посредством изоляции организма от потенциального антигена, воспроизведения специфической иммунологической толерантности или иммунодепрессивных состояний.

Иммунологическую толерантность вырабатывают путем введения новорожденному или эмбриону определенного антигена. Ее воспроизведение представляет интерес для трансплантологии, а также для предотвращения реализации наследственной предрасположенности к аллергическим реакциям на какой-либо антиген. У взрослых специфическую иммунологическую толерантность можно обеспечить введением очень высоких доз растворимого антигена (паралич Фелтона). Иммунодепрессивный эффект наблюдается при угнетении выработки антител ко многим антигенам. Этого можно достичь тремя способами: облучением, применением иммунодепрессантов, тормозящих клеточное деление и синтез белка, и специфических антилимфоцитарных сывороток (АЛС).

Если сенсibilизация уже состоялась и развилось аллергическое заболевание, предпринимают следующие шаги:

- 1) угнетение синтеза антител указанными выше способами;
- 2) специфическая десенсибилизация по Безредке, что позволяет на некоторое время освободить организм от антител к определенному антигену, хотя и не полностью. Суть десенсибилизации состоит в том, что ее проводят невысокими дозами антигена, которые подбирают таким образом, чтобы не вызвать тяжелые реакции. Эти дозы антигена активируют такое количество БАВ, которое не обуславливает тяжелых повреждений в организме. Однако остается угроза накопления БАВ в случае повторных введений антигена. Поэтому повторно дозы вводят через определенные интервалы времени, на протяжении которых системы дезактивации БАВ в организме инактивируют эти вещества. После такого неповреждающего связывания антител, достаточного для того, чтобы очередное введение антигена не сопровождалось реакцией, можно ввести основную дозу антигена без возникновения аллергической реакции. Чаще всего потребность в десенсибилизации по Безредке возникает после применения чужеродных лекарственных сывороток.

Следует отметить, что данный метод малоэффективен или совсем неэффективен при ГЗТ, опосредованной Т-лимфоцитами;

- 3) инактивация БАВ с помощью ингибиторов протеолитических ферментов, веществ, связывающих гистамин, серотонин, и др.;

- 4) защита клеток от влияния БАВ, а также коррекция функциональных нарушений в органах и системах (наркоз способствует защите нервной системы, введение спазмолитических средств снижает степень сужения бронхиол и т. п.).

ЛИХОРАДКА

Лихорадка (от греч. *πύρ* — огонь, жар) — *типический патологический процесс, который проявляется повышением температуры тела вследствие перестройки терморегуляции в ответ на действие пирогенных факторов.*

Лихорадка возникла как реакция организма на инфекцию, поэтому кроме жара наблюдаются и другие признаки, характерные для инфекционного процесса. Интоксикация и самонагревание организма создают сложную картину, в которой проявления повреждения и защиты объединяются. Тем не менее возможно развитие лихорадки в результате повреждения агентами неинфекционного происхождения (асептическая лихорадка).

В норме терморегуляция осуществляется при участии сложной системы нейрогуморальных влияний. На периферии организма (кожа, внутренние органы) есть холодовые и тепловые рецепторы, воспринимающие температурные колебания внешней и внутренней сред, из которых информация поступает в центр терморегуляции, размещенный в гипоталамусе. Содержащиеся здесь нейроны чувствительны как к теплу, так и к холоду. Интеграция температурных сигналов с периферии и температура самого гипоталамуса формируют так называемую установочную точку, которая в нормальных условиях составляет 37,2 °С, т. е. температура ядра (внутренние органы), а уже эффекторные механизмы определяют уровень теплопродукции за счет изменения обмена веществ и мышечной активности и регулируют интенсивность теплоотдачи, изменяя интенсивность периферического кровообращения, потоотделения (перспирация) и потери воды с поверхности легких, слизистых оболочек.

Таким образом, лихорадка начинается с перестройки терморегуляции на более высокий уровень, т. е. повышение температуры тела достигается за счет изменения теплового баланса в сторону накопления дополнительного количества тепла.

ЭТИОЛОГИЯ

Различают инфекционные и неинфекционные причины лихорадки. В процессе эволюционного развития лихорадочная реакция формировалась прежде всего как ответ организма на проникновение микроорганизмов и их токсинов. Вместе с тем известно, что она может возникнуть и при попадании в организм или образовании в нем веществ, не имеющих отношения к инфекции, например, во время переливания крови, введения белков для парентерального питания, при асептическом повреждении и т. п.

Пирогенными (жарообразующими) называются *вещества*, которые, проникая в организм или образуясь внутри него, вызывают лихорадку. По происхождению их подразделяют на *экзогенные* (бактериальные, небактериальные) и *эндогенные* (из кле-

ток макрофаго-моноцитарного ряда, нейтрофильных гранулоцитов и др.), а по механизму действия — на *первичные* (индукторные) и *вторичные* (истинные). При этом первичные пирогены лишь инициируют процесс, побуждая собственные лейкоцитарные клетки к образованию белковых веществ (вторичные пирогены), которые, в свою очередь, воздействуют на механизмы терморегуляции и вызывают лихорадку.

Таким образом, первичные пирогены — это этиологические факторы, вторичные — патогенетические.

Первичные пирогены проникают в организм вместе с инфекционными агентами. Пирогенной активностью обладают практически все бактерии (как грамположительные, так и грамотрицательные), а также некоторые вирусы, спирохеты, риккетсии и плесневые грибы. Лучше всего изучена роль бактериальных токсинов (экзотоксинов, эндотоксинов) как источника первичных пирогенов. Установлено, в частности, что эндотоксины грамотрицательных бактерий являются липополисахаридами — сложными биополимерами. Способностью вызывать лихорадку обладает липидная часть липополисахаридов (липоид А). Изучение пирогенных свойств последнего показало, что уже в количестве 0,0001 мкг на 1 кг массы тела он может обусловить лихорадку у кролика. Человек, а среди животных — собака и лошадь — приблизительно одинаково чувствительны к пирогенному действию липоида А.

В последнее время пирогены начали добывать и синтетическим способом. При этом было подтверждено, что их биологическая активность обусловлена липидной составной частью (липоидом А).

Первичные пирогены могут продуцироваться в самом организме независимо от инфекционных возбудителей (лихорадка после перелома костей, во время инфаркта миокарда, гемолитического криза и т. п.). Эти вещества образуются в результате повреждения или разрушения собственных тканей и влияют на организм как первичные экзогенные, т. е. бактериальные пирогены.

ПАТОГЕНЕЗ. РОЛЬ ЦЕНТРОВ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ В РАЗВИТИИ ЛИХОРАДКИ

Патогенез лихорадки начинается с того, что под влиянием первичных пирогенов образуются вторичные. Этот процесс происходит прежде всего в макрофагах (фиксированных и свободных), а также в нейтрофильных гранулоцитах и некоторых других клетках.

Синтез вторичных пирогенов закодирован в геноме клеток-продуцентов. Если актиномицином D блокировать процесс транскрипции РНК на ДНК-матрице или пурамицином — процесс трансляции белка на РНК, то пирогены не синтезируются. Биосинтез пирогенов начинается после того, как первичные (бактериальные) пирогены окажут воздействие на клетки-продуценты и тем самым активируют метаболические процессы в них. Это действие реализуется через рецепторы на мембранах клеток или в случае проникновения токсина внутрь макрофагов посредством фаго- или пиноцитоза. Указанный процесс, очевидно, не является сугубо специфическим, поскольку синтез вторичных пирогенов также может быть индуцирован влиянием неинфекционных пирогенов, т. е. веществ, которые проникают в организм со стерильным материалом или образуются в результате повреждения организма вне инфекционного процесса.

Доказано, что свойством повышать температуру тела и вызывать другие (местные и системные) эффекты обладают БАВ, известные под общим названием *цитокины*. Среди них большое значение имеет ИЛ-1 — гормоноподобный белок, выделяемый клетками макрофагально-моноцитарного ряда, эндотелиоцитами и некоторыми специальными клетками (кератиноцитами, дендритными клетками) после их активации. Ко вторичным пирогенам, кроме того, относятся ИЛ-6 (продуцируются моноцитами, фибробластами, эндотелиоцитами), ФНО- α (кахексин, местом образования которого являются моноциты, тучные клетки и базофильные гранулоциты, лимфоциты), катионные белки (продукт специфических гранул нейтрофильных гранулоцитов), интерфероны, колониестимулирующий фактор (КСФ) и т. п. Пирогенная способность вторичных пирогенов неодинакова: наибольшая она у ИЛ-1, приблизительно вдвое меньше — у ФНО- α , еще меньше — у ИЛ-6. Характер взаимодействия приведенных медиаторов лихорадки довольно сложный. Доказательством этого может быть стимулирующее влияние ФНО- α (при опухолях, бактериальных и паразитарных инфекциях), γ -ИФ (при вирусных инфекциях) на образование ИЛ-1 моноцитами и эндотелиоцитами, влияние ИЛ-1 и ФНО- α на образование ИЛ-6.

К клеткам-мишеням ИЛ-1 и других цитокинов относятся нейроны, а также лимфоциты, эпителиоциты печени (гепатоциты), фибробласты, синовиоциты, хондроциты, миоциты и др. Считается, что на мембранах этих клеток есть соответствующие рецепторы, действие на которые цитокинов или их посредников обуславливает повышение температуры тела (схема 15). В частности, когда речь идет о гипоталамусе, где расположен центр терморегуляции, то непосредственно в контакт с нейронами этого центра ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α не вступают, поскольку не проникают через гематоэнцефалический барьер. Однако под их влиянием на уровне мозговых артериол и капилляров образуются ПГЕ₁ и ПГЕ₂, которые проходят через гематоэнцефалический барьер и оказывают непосредственное влияние на центр терморегуляции. В результате изменяется установочная точка центра, определяющего более высокий уровень температуры тела, на котором она и остается до тех пор, пока длится синтез приведенных медиаторов лихорадки.

Лихорадка — патологический процесс, в который вовлечена не только система терморегуляции, но и другие системы, прежде всего иммунная. Это и понятно, если учесть, что лихорадка в эволюции возникла как ответ на инфекцию. Также обращает на себя внимание связь между лихорадкой и воспалением. Можно сказать, что лихорадка, иммунитет и воспаление — это своеобразная триада, определяющая ответ на инфекционное влияние и тканевое повреждение иного происхождения. Связь между данными тремя реакциями такая тесная, что они существенным образом дополняют друг друга. Она наиболее четко прослеживается в возникновении “острофазного ответа”, медиаторами которого являются ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и простагландины. Его развитие обусловлено синтезом в печени и макрофагах острофазных белков (СРП, компоненты комплемента, транспортные белки, в том числе церулоплазмин, белки системы коагуляции и антикоагулянтные белки, ингибиторы протеиназ и т. п.).

Клинические и патофизиологические проявления реакции “острофазного ответа” включают увеличение СОЭ, усиление агрегационных свойств клеток крови и ухудшение ее реологических свойств, нарушения в системе гемостаза, повышение антиоксидантной и антимикробной активности. Другими важными призна-



Схема 15. Патогенез лихорадки

ками “острофазного ответа” являются лейкоцитоз в результате стимуляции гранулоцитопоэза и моноцитопоэза в красном костном мозге под действием ИЛ-1, ИЛ-6 и КСФ, усиление адгезии указанных видов лейкоцитов, их миграции к месту повреждения, активация фагоцитоза. При инфекционной лихорадке усиливается также лимфопоэз, происходит активация клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Наконец, к признакам “острофазного ответа” при лихорадке относятся усиление (под действием ИЛ-1) продукции коллагеназы хондроцитами и разрушение хряща, активация протеиназ и повреждение миоцитов исчерченной мышечной ткани, деградация протеогликанов и деминерализация костной ткани, боль в суставах, костях и мышцах. Среди общих клинических проявлений лихорадки следует отметить потерю аппетита и нарушение пищеварения в кишечнике (обуслов-

ленные действием ФНО- α), возникновение сонливости и симптомов бреда вследствие действия опиоидных пептидов, синтез которых в различных участках головного мозга под влиянием ИЛ-1 также усиливается.

Главный центр терморегуляции — гипоталамус, хотя другие отделы ЦНС, начиная с сегментарных центров спинного мозга и заканчивая корой головного мозга, также принимают участие в поддержании состояния гомеотермии. Установлено, что термочувствительные нейроны (холодовые и тепловые) размещены преимущественно в надзрительном ядре передней области (поля) гипоталамуса, куда поступает информация от периферических (поверхностных и глубоких) терморцепторов. Эта зона непосредственно чувствительна к колебаниям температуры. Доказательством этого служат результаты исследований с термодами — тонкими трубочками, которые вводили в определенный центр головного мозга и пропускали через них теплую или холодную воду. Во время прохождения теплой воды наблюдали перестройку терморегуляции, направленную на выведение тепла, вследствие чего температура тела снижалась. В случае охлаждения мозгового центра холодной водой температура тела, наоборот, повышалась.

Роль задней области гипоталамуса заключается в интеграции температурной информации и формирования эффекторных стимулов, управляющих физической и химической терморегуляцией. Разрушение ее или всего гипоталамуса делает животных пойкилотермными. После разрушения передней области гипоталамуса спустя некоторое время восстанавливалась способность к возникновению лихорадки.

Операции, выполненные на ЦНС, доказали значение и других ее отделов. После перерезки головного мозга выше гипоталамуса животные сохраняли способность к лихорадке. Перерезка, при которой гипоталамус отделялся от ствола головного мозга, лишала животных этой способности. В конечном итоге при перерезке спинного мозга в грудном отделе способность к лихорадке восстанавливалась после выхода животных из состояния спинального шока (рис. 37).

Разрез I (таламическая кошка) — терморегуляция сохраняется; разрез II (деребрированная кошка) — терморегуляция отсутствует; разрез III на уровне C_{VII} (спинальная кошка) — терморегуляция отсутствует; разрез IV на уровне T_1 — физическая терморегуляция исчезает, химическая — остается.

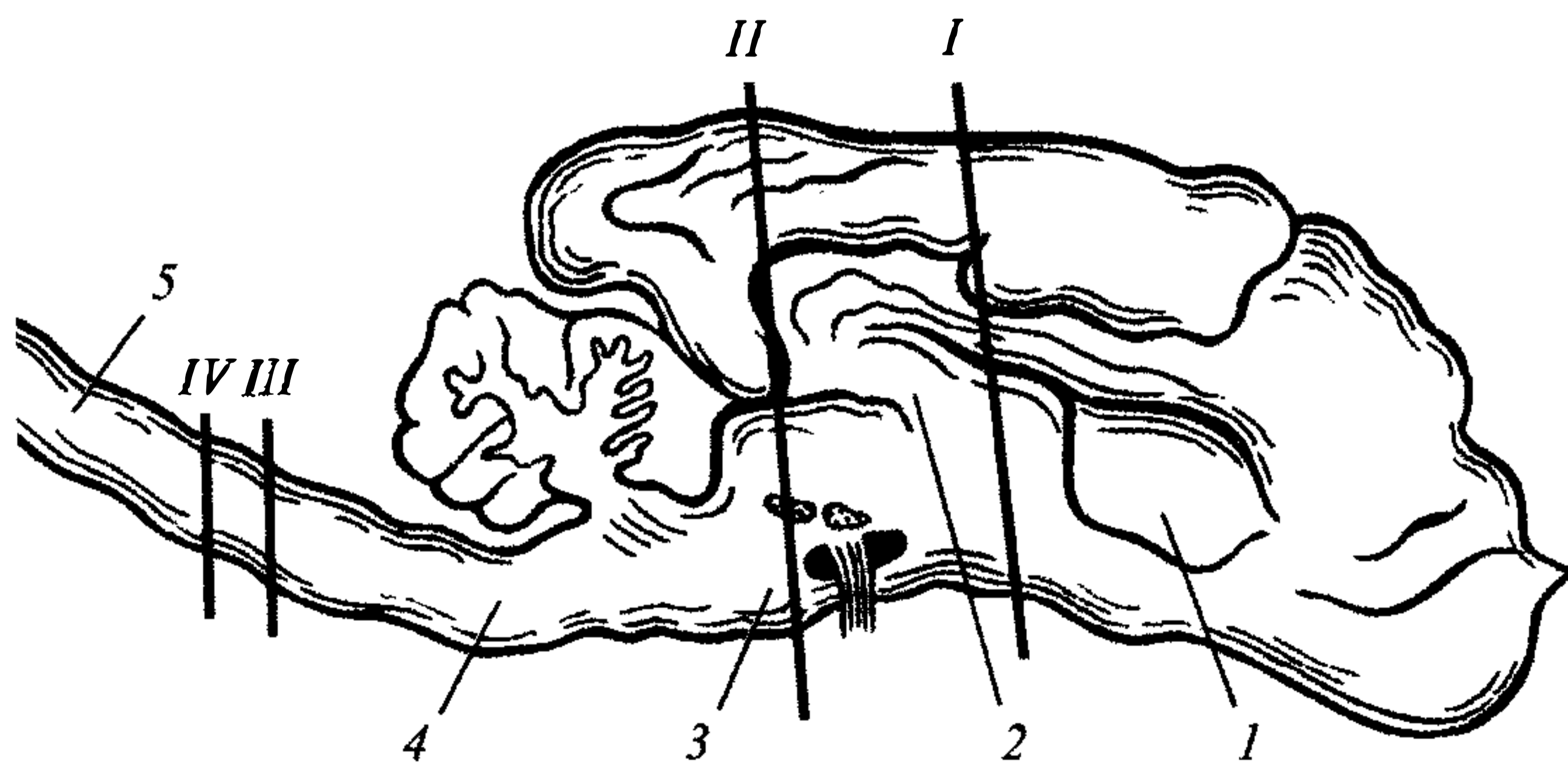


Рис. 37. Участие определенных отделов ЦНС в терморегуляции (уровни перерезки обозначены римскими цифрами):

1 — полосатое тело; 2 — таламус; 3 — мост; 4 — продолговатый мозг; 5 — спинной мозг

Следовательно, центр терморегуляции обеспечивает температурный гомеостаз, уравнивая процессы теплопродукции и теплоотдачи. Это возможно благодаря тому, что центр терморегуляции работает как кибернетическое устройство в точно заданном режиме, и колебания температуры (суточные) допускаются лишь в узких пределах от установочной точки.

Таким образом, организм теплокровных является биологическим термостатом, температура которого зависит от того, на какую точку выставлен терморегулятор, т. е. соответствующий центр головного мозга. Эта установочная точка может быть изменена в двух случаях: при чрезмерном влиянии (перегревании, гипотермии, замерзании, гипоксии), когда данный механизм полностью или частично выводится из строя; под действием пирогенов, когда установочный механизм не разрушается, а изменяется таким образом, что установочная точка перемещается на более высокий уровень.

Результаты тонких электрофизиологических исследований позволяют представить этот механизм следующим образом: в гипоталамическом центре терморегуляции есть нейроны трех типов — чувствительные к теплу, чувствительные к холоду и “глухие” к колебаниям температуры. Допускается, что главную роль играют последние. Они генерируют сигналы стандартного характера, которые являются сигналом сравнения для термочувствительных нейронов. При любом изменении температуры тела она возвращается к нормальному уровню благодаря “глухим” нейронам.

Существуют и другие объяснения формирования установочного механизма температуры, согласно которому установочная точка определяется функцией тепло- и холодочувствительных нейронов. Доказано, что они бывают двух видов — с линейной и нелинейной функцией. Термочувствительные нейроны с линейной функцией — это нейроны, у которых количество деполяризаций прямо пропорционально колебаниям температуры тела. Термочувствительные нейроны с нелинейной функцией на изменения температуры тела отвечают непропорционально, например, уменьшением прироста количества деполяризаций при повышении температуры тела. Установочная точка температурного гомеостаза формируется нейронами с нелинейной функцией и именно на них влияют медиаторы лихорадки. Термочувствительные нейроны с нелинейной функцией определяют новую, высшую установочную точку температурного гомеостаза. Нормальная температура воспринимается как пониженная. Тогда перекрываются пути теплоотдачи, усиливаются механизмы теплопродукции, вследствие чего температура тела повышается и на этом уровне остается на протяжении некоторого времени (на период лихорадки).

Кроме пирогенов в формировании лихорадочной реакции определенную роль играют и другие вещества, прежде всего гормоны. У лиц со сниженной функцией щитовидной железы или гипофиза сопутствующие инфекционные болезни сопровождаются менее выраженной лихорадкой.

Глюкокортикоиды тормозят развитие лихорадочной реакции, очевидно, вследствие того, что они являются ингибиторами экспрессии интерлейкиновых генов, угнетают метаболические процессы в клетках — продуцентах вторичных пирогенов, блокируют синтез простагландинов и уменьшают чувствительность клеток и тканей к вторичным пирогенам.

СТАДИИ ЛИХОРАДКИ

В лихорадочном процессе различают три стадии: повышение температуры тела (*stadium incrementi*); сохранение температуры тела на повышенном уровне (*stadium fastigii*); снижение температуры тела до исходного уровня (*stadium decrementi*).

Стадия повышения температуры тела. Повышение температуры тела в этой стадии отображает перестройку терморегуляции: теплопродукция превышает теплоотдачу. Основное значение имеет ограничение теплоотдачи, которая не только эффективнее в плане скорости разогревания тела, но и экономнее для организма, поскольку не требует дополнительных энергозатрат.

Теплоотдача уменьшается в результате сужения периферических сосудов и уменьшения притока крови к коже, одновременного торможения потоотделения и уменьшения невидимого испарения воды. У животных наблюдается сокращение мышц волосяных луковиц и взъерошивание шерсти, что усиливает теплоизоляцию. Эквивалентом этой реакции у человека является “гусиная кожа”.

Большое значение для повышения температуры тела при лихорадке имеет усиление теплопродукции за счет сократительного и несократительного термогенеза. Ведущую роль в росте теплопродукции посредством сократительного термогенеза играют повышение терморегуляторного мышечного тонуса и мышечное дрожание (прирост выработанного тепла может составлять 35—45 %). Мышечное дрожание обусловлено спазмом периферических сосудов. В результате уменьшения притока крови температура кожи снижается иногда на несколько градусов. Терморцепторы возбуждаются, возникает чувство холода — *озноб*. В ответ центр терморегуляции посылает импульсы к двигательным нейронам — возникает дрожание. Одновременно активируется несократительный термогенез (так называемый общий калоригенный эффект) во внутренних органах, таких как печень, легкие, головной мозг и т. п. Это является результатом стрессовых нейроэндокринных механизмов, в частности гормонов и медиаторов симпатoadренальной системы, гормонов щитовидной железы, глюкагона и др., когда активируются ферменты клеточного дыхания, повышается потребление кислорода и образование тепла, разобщается окисление и фосфорилирование.

В разбалансировке теплового гомеостаза определенную роль могут играть некоторые бактериальные токсины, способные разобщать окисление и фосфорилирование и тем самым усиливать теплопродукцию. Этот дополнительный термогенез может ускорить повышение температуры тела в первой стадии лихорадки.

Стадия сохранения температуры тела на повышенном уровне. После того как температура тела повысилась, она сохраняется на этом уровне на протяжении некоторого времени (дни, часы). В результате одновременного незначительного усиления теплоотдачи дальнейшее повышение температуры тела не происходит. Теплоотдача осуществляется вследствие расширения периферических сосудов; бледная до этого момента кожа становится гиперемированной, горячей на ощупь. Возникает чувство *жара*.

Поддержание температуры тела на повышенном уровне объясняется тем, что под влиянием вторичных пирогенов изменяется установочная точка центра терморегуляции, при которой теплоотдача и теплопродукция становятся сбалансированными. На этом уровне восстанавливается механизм поддержания постоянства температуры с характерными колебаниями утром и вечером, амплитуда которых значительно превышает таковую в норме (рис. 38).

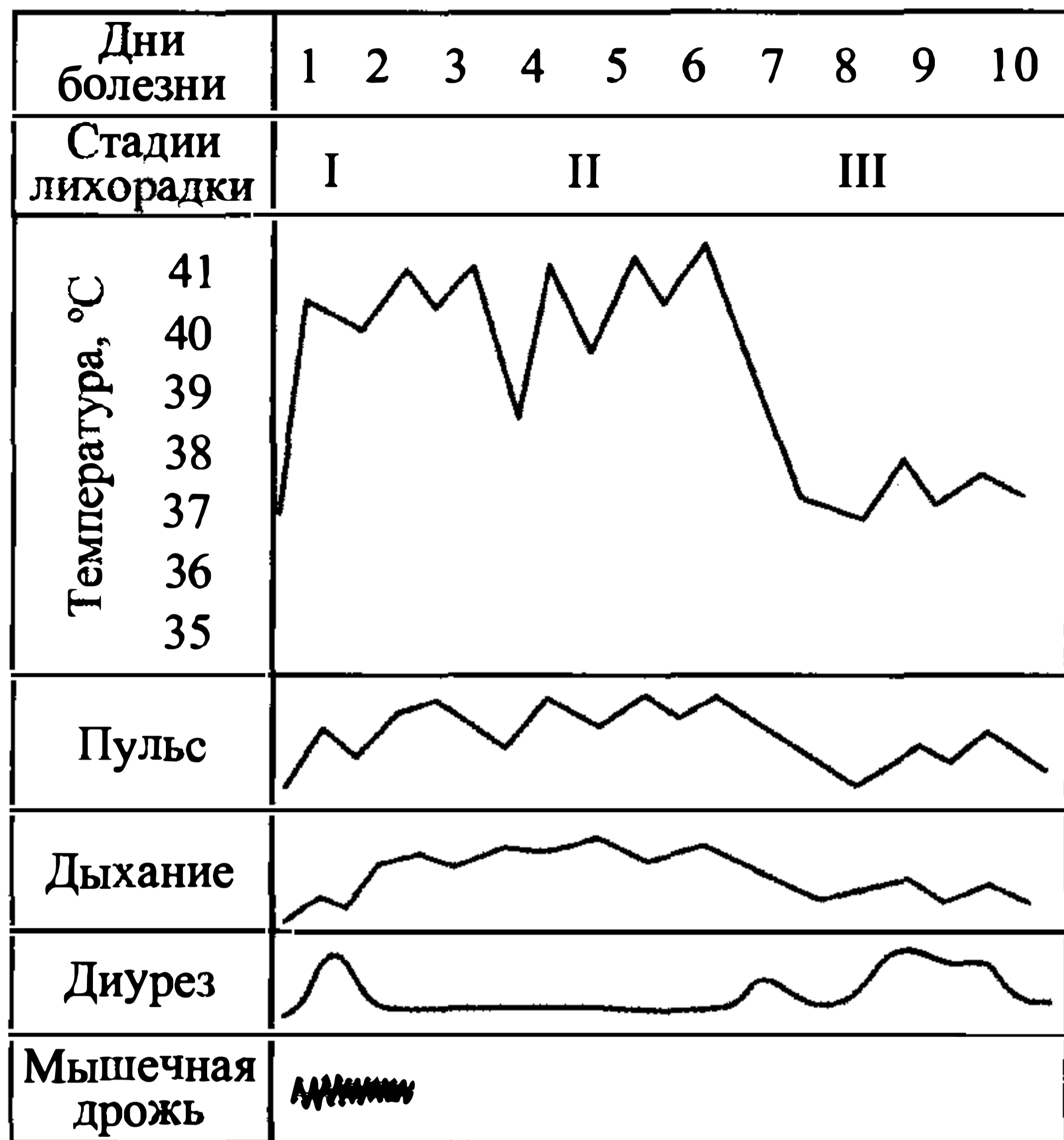


Рис. 38. Изменение температуры тела, пульса, дыхания и диуреза на разных стадиях лихорадки

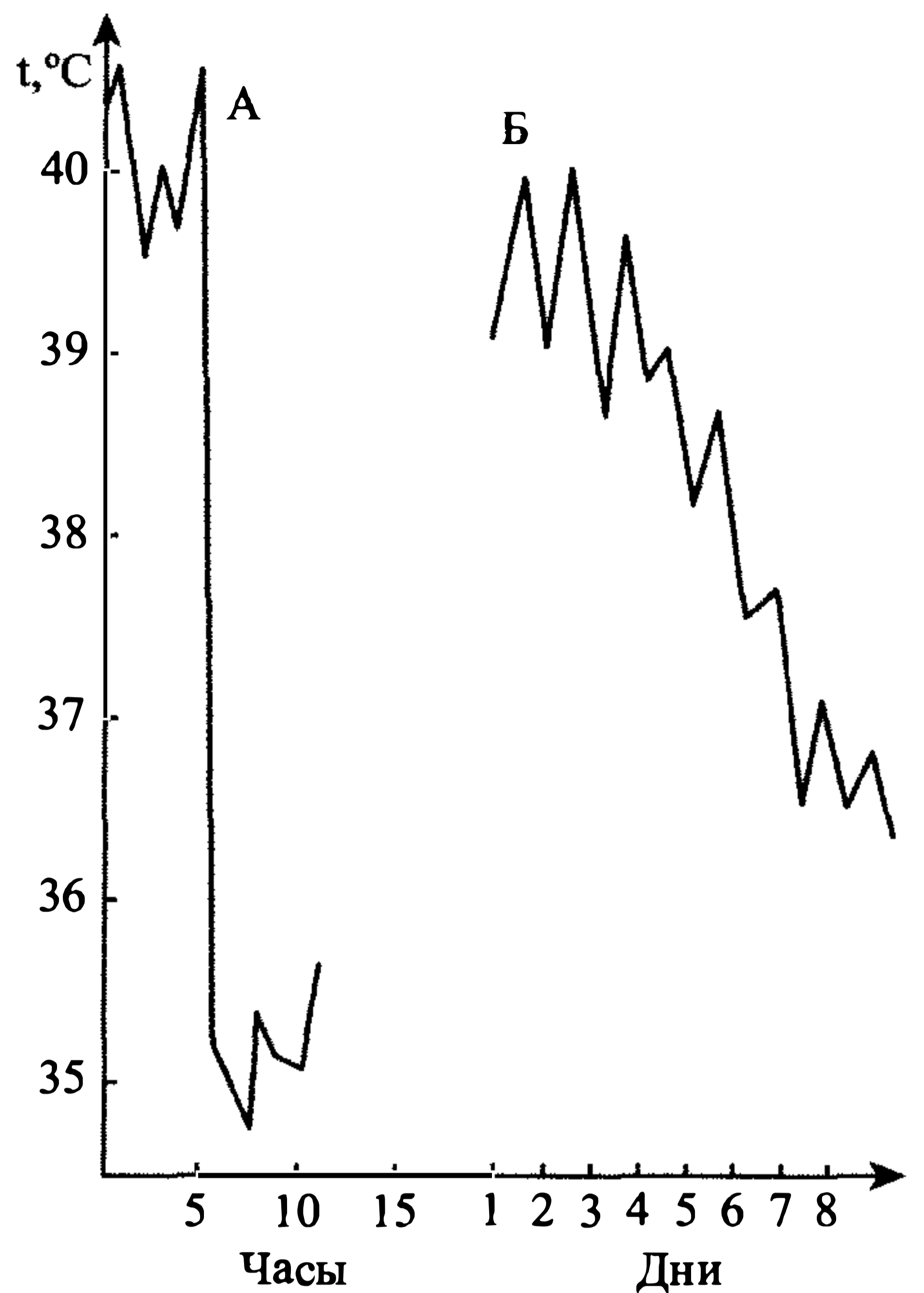


Рис. 39. Критическое (А) и литическое (Б) снижение температуры тела в третьей стадии лихорадки

По степени повышения температуры тела во второй стадии *лихорадки* различают следующие ее виды: *субфебрильную* — повышение температуры тела до 38 °C; *умеренную* — 38—39 °C; *высокую* — 39—41 °C; *гиперпиретическую* — более 41 °C.

Новый уровень температуры тела, ее колебания в течение суток обусловлены определенными факторами, среди которых решающее значение имеют характер и количество пирогенов, чувствительность к ним центров терморегуляции. Кроме того, важную роль играют мощность системы отведения тепла, точность и надежность функциональной и трофической иннервации, образование веществ-разобщителей и, наконец, наличие в организме запаса энергетического материала, прежде всего жира. У истощенных людей инфекционные болезни могут протекать без лихорадки. У детей она развивается быстро, у лиц пожилого возраста — медленно и является умеренной.

Стадия снижения температуры тела. После прекращения действия пирогенов центр терморегуляции возвращается в прежнее состояние, установочная точка температуры опускается до нормального уровня. Накопившееся в организме тепло выводится за счет расширения сосудов кожи, усиления потоотделения и потери жидкости (вследствие испарения пота через кожу, слизистые оболочки) и влаги в процессе дыхания. *Снижение температуры тела* может быть постепенным, *литическим* (в течение нескольких суток), или быстрым, *критическим* (рис. 39). В последнем случае возможно резкое расширение сосудов, при сочетании которого с потерей жидкости возникает опасный для жизни коллапс.

ТИПЫ ТЕМПЕРАТУРНЫХ КРИВЫХ

Температурная кривая при лихорадке состоит из трех частей — подъема, удержания и снижения. Однако у каждой из них, как и у кривой в целом, могут быть свои особенности, которые информируют врача о состоянии больного и имеют дифференциально-диагностическое значение.

На характер температурной кривой могут влиять особенности возбудителя, например, цикличность его развития в крови. В этом плане очень показательна температурная кривая у больных малярией (*febris intermittens* — *перемежающаяся лихорадка*). При данном заболевании приступы повышения температуры тела могут возникать ежедневно, через день на третий (трехдневная малярия), через два дня на четвертый в зависимости от типа возбудителя. Во время приступа лихорадки температура тела резко повышается и сохраняет-

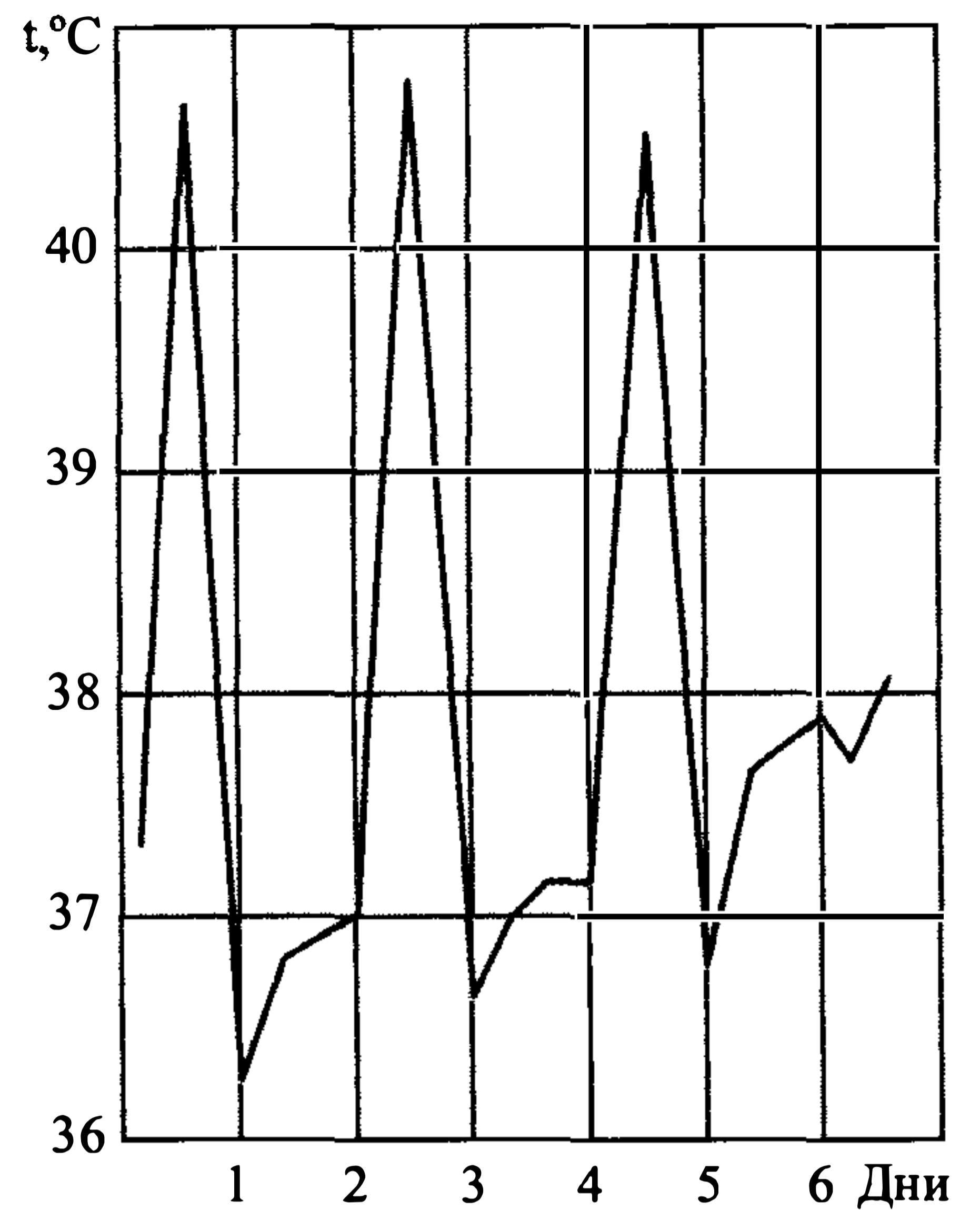


Рис. 40. Динамика температурной кривой у больных малярией (перемежающаяся лихорадка)

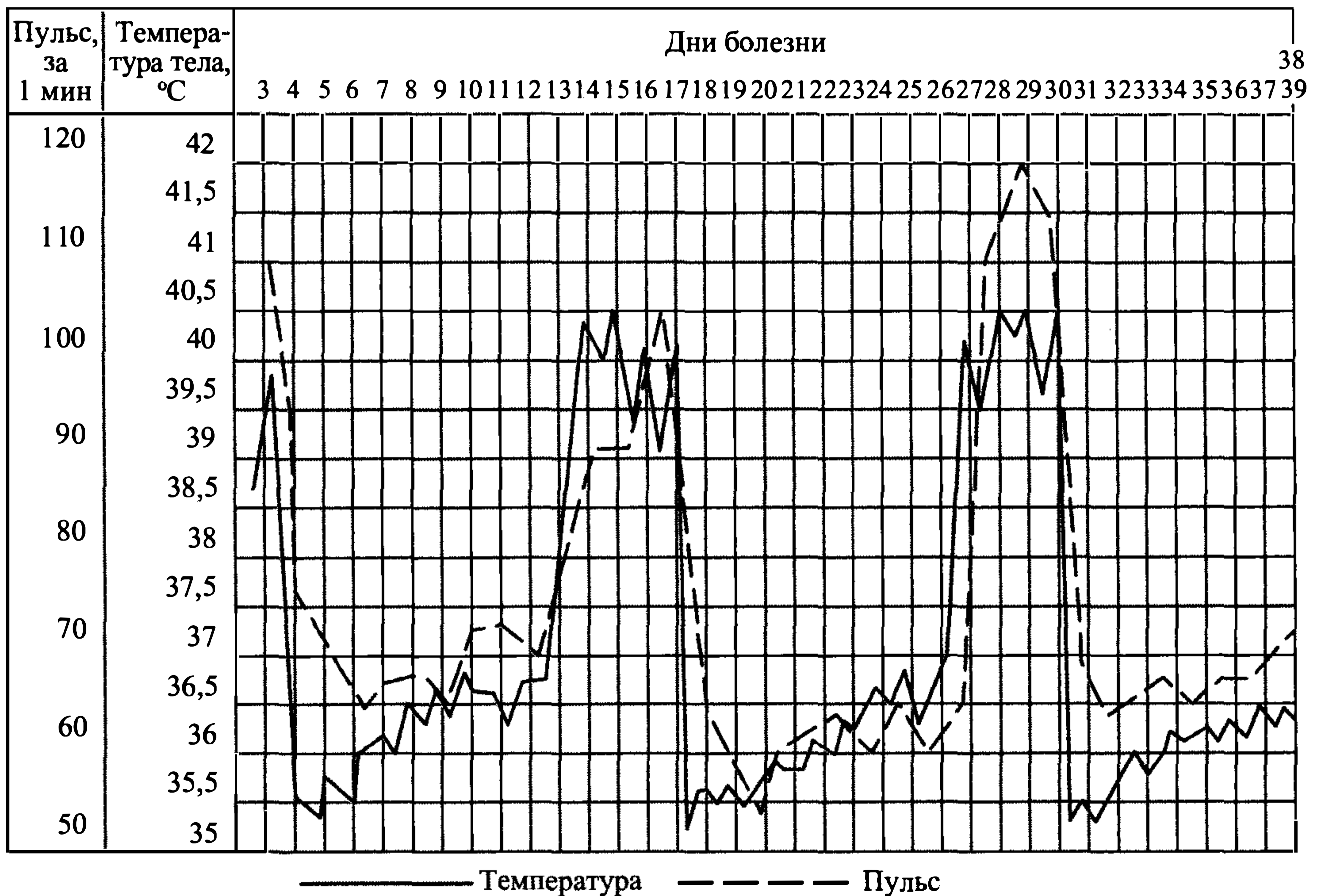


Рис. 41. Динамика температурной и пульсовой кривых у больных возвратным тифом (возвратная лихорадка)

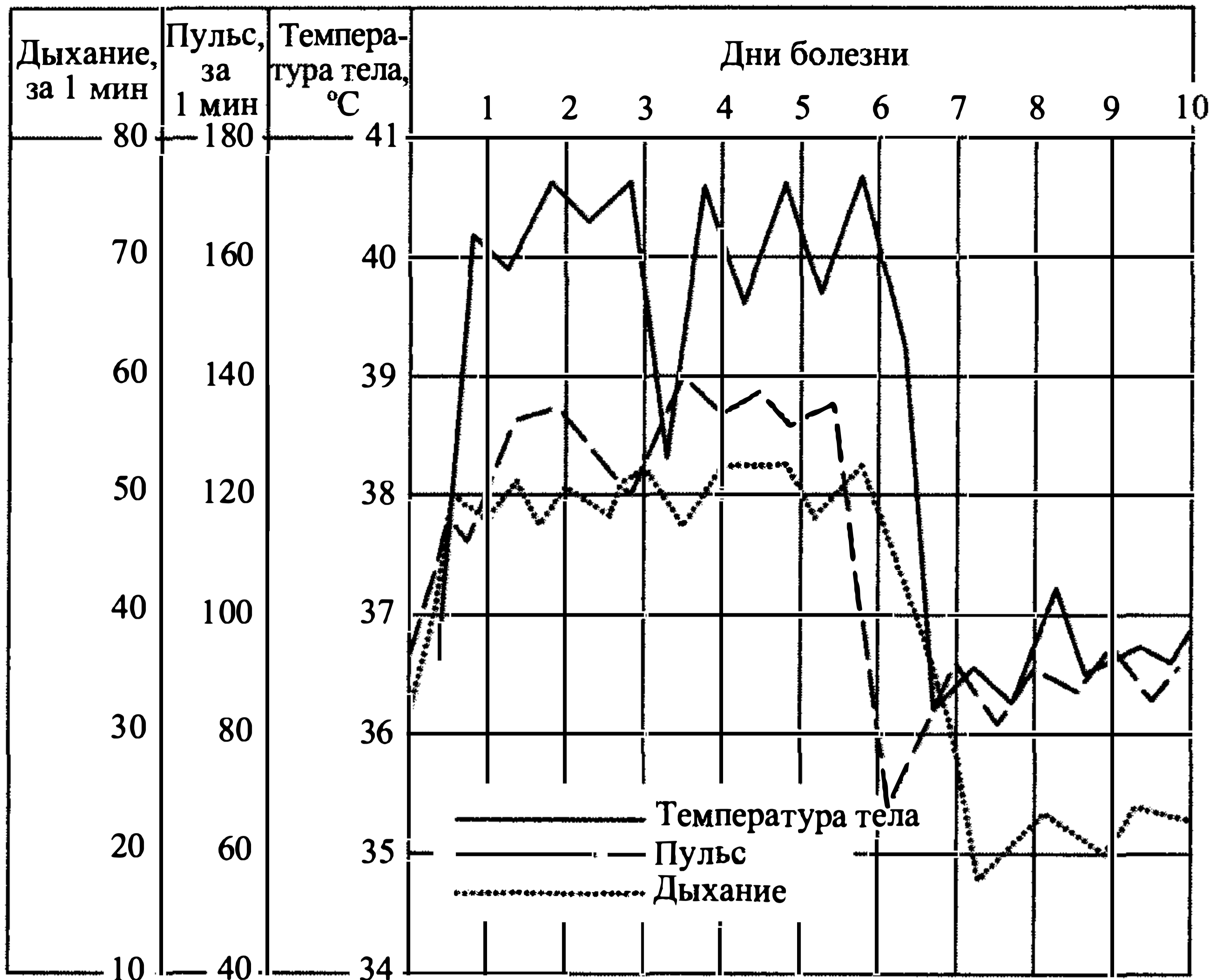


Рис. 42. Изменение температуры тела, пульса и дыхания при постоянной лихорадке (крупозная пневмония)

ся на высоком уровне от 30—60 мин до 2—3 ч, а затем снижается до исходного уровня и даже ниже (рис. 40).

Зависимость температурной кривой от особенностей возбудителя хорошо прослеживается на примере лихорадки при возвратном эпидемическом тифе (*febris recurrens* — *возвратная лихорадка*). Спирохета возвратного тифа фагоцитируется макрофагами и размножается в них. По мере накопления в клетках спирохеты проникают через барьер мононуклеарных фагоцитов и попадают в кровь. Это служит причиной очередного приступа лихорадки продолжительностью 6—8 дней, после чего температура тела критически снижается и наступает период апиреksии, который также длится 6—8 дней. Приступы могут повторяться (рис. 41).

Лихорадка при крупозной пневмонии носит постоянный характер (*febris continua* — *постоянная лихорадка*). Сначала температурная кривая резко повышается, затем будто бы достигает своего максимума и удерживается 7—9 дней, варьируя в пределах 1 °C, а потом резко снижается (рис. 42). При сепсисе (*febris hectica* — *изнурительная лихорадка*) суточные колебания температуры тела достигают 2—3 °C.

Биоритмы лихорадки зависят не только от возбудителя, дозы и цикла образования пирогенов, но и от организма больного, его индивидуальной реактивности.

Следует отметить, что в последнее время в результате широкого применения антибиотиков температурные кривые утратили свою типичность.

ГИПЕРТЕРМИЯ И ЕЕ ОТЛИЧИЕ ОТ ЛИХОРАДКИ

От лихорадки необходимо отличать перегревание, или гипертермию. Оба процесса похожи лишь конечным результатом — повышением температуры тела, а механизмы их прямо противоположны. Перегревание не связано с действием пирогенного вещества. Температура тела повышается в результате внешнего влияния, ограничивающего теплоотдачу, или первичного нарушения работы центра терморегуляции. Первое, т. е. перегревание организма вследствие задержания тепла в нем, наблюдается на предприятиях с высокой температурой производственной среды или в регионах с жарким климатом. Перегреванию в этих случаях способствуют усиление теплопродукции в связи с работой мышц и повышенная влажность воздуха.

Компенсация в процессе перегревания направлена на устранение задержки выделения тепла и сохранение теплового гомеостаза. Поскольку при температуре окружающей среды выше 33 °С теплоотдача посредством излучения и конвекции практически прекращается, этот процесс осуществляется только за счет испарения пота и влаги во время дыхания. Однако при высокой влажности воздуха указанный путь также перекрывается и все компенсаторные механизмы становятся неэффективными. Температура тела повышается, тем не менее это не лихорадка, т. к. при гипертермии нет перестройки термолегуляции, а наблюдается ее недостаточность или повреждение.

Температура тела может повышаться и без влияния факторов окружающей среды. Это так называемая *эндогенная гипертермия*, или лихорадкоподобное состояние.

Различают следующие виды эндогенной гипертермии:

1) нейрогенные:

а) центрогенные (при прямом повреждении различных отделов головного мозга, прежде всего гипоталамуса);

б) психогенные (при неврозах, психических расстройствах, значительном эмоционально-умственном напряжении);

2) рефлексогенные (при моче- и желчнокаменной болезни, раздражении брюшины, катетеризации мочеиспускательного канала);

3) эндокринные (при гипертиреозе, в результате действия стероидных гормонов — этиохоланолона, прогестерона);

4) обусловленные энтеральным и парентеральным введением некоторых фармакологических препаратов: кофеина, эфедрина, метиленового синего, гиперосмолярных растворов, адреналина, фенамина, атропина, стрихнина, сальварсана, сульфазина.

Описана так называемая *злокачественная гипертермия* — повышение температуры тела до 44,4 °С, возникающее в ответ на введение средств для наркоза (галотан, эфир, метоксифлуоран), мышечных релаксантов (суксаметоний). Она наблюдается с частотой 1 случай на 1500 лиц молодого возраста, передается как аутосомно-доминантный признак, обусловленный нарушением внутриклеточного метаболизма ионов кальция в скелетных мышцах и миокарде. Смерть наступает вследствие ацидоза и остановки сердца.

ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНАХ И СИСТЕМАХ ПРИ ЛИХОРАДКЕ

Кроме расстройств терморегуляции при лихорадке наблюдаются и другие нарушения, прежде всего обмена веществ, деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, секреторных и экскреторных функций. Возникает комплекс симптомов, в котором следует различать, какие симптомы зависят от пирогенов, а какие — от самой болезни (пневмония, инфаркт, гепатит).

Наиболее выражены изменения в **системе кровообращения**. Согласно правилу Либермейстера, повышение температуры тела на 1 °С сопровождается ускорением пульса на 8—10 в 1 мин. Поскольку локальное нагревание водителя ритма сердца обуславливает ускорение частоты сердечных сокращений, то тахикардию на фоне лихорадки объясняют так же. Кроме того, важное значение имеет повышение тонуса симпатических нервов. Возрастают показатели ударного и минутного объема сердца. В первой стадии лихорадки может повышаться артериальное давление; характерны сужение сосудов кожи и расширение сосудов внутренних органов. В третьей стадии при критическом снижении температуры тела может возникнуть коллапс.

Однако тахикардия наблюдается не всегда. При некоторых инфекционных болезнях температура тела повышается на фоне брадикардии. Примером является брюшной, а также возвратный тиф — болезни, сопровождающиеся выраженной интоксикацией, когда сердце реагирует не столько на высокую температуру тела, сколько на действие токсических веществ экзогенной и эндогенной этиологии.

Внешнее дыхание в первой стадии лихорадки несколько замедляется. После достижения максимальной температуры тела дыхание учащается, иногда в 2—3 раза. Поскольку при этом глубина дыхания уменьшается, то легочная вентиляция серьезных изменений не претерпевает. Учащение дыхания (тахипноэ) является результатом повышения температуры головного мозга.

Система пищеварения при лихорадке подвергается значительным изменениям, таким как потеря аппетита, угнетение секреции слюнных желез (язык сухой, обложен), уменьшение объема и снижение кислотности желудочного сока, нарушение пристеночного пищеварения, перистальтики кишечника. Однако степень этих изменений различна и преимущественно зависит от характера болезни. Например, при гриппе она менее выражена, чем при брюшном тифе.

Сравнивая изменения в организме, обусловленные действием высокоочищенных бактериальных пирогенов, с изменениями, происходящими при естественном развитии инфекционной болезни, П.Н. Веселкин пришел к выводу, что изменения в пищеварительной системе возникают не столько из-за лихорадки, сколько в результате голодания, интоксикации и нетермогенного влияния бактериальных токсинов.

Лихорадка сопровождается нарушением функции **эндокринной системы**: активируется гипофизарно-надпочечниковая система, наблюдаются признаки стресса. При инфекционной лихорадке увеличивается выброс гормонов щитовидной железы, что приводит к повышению основного обмена.

В **центральной нервной системе** нарушаются процессы возбуждения и торможения. На электроэнцефалограмме появляется медленный альфа-ритм, характерный для торможения коры головного мозга. После введения пирогенов у человека могут наблюдаться бессонница, чувство усталости, головная боль. При инфек-

ционных болезнях степень этих проявлений выше. Возможны галлюцинации, потеря сознания, головокружение. Поскольку эти симптомы возникают и при умеренном повышении температуры тела, то, очевидно, они вызваны не столько повышением температуры тела, сколько интоксикацией.

Основной обмен при лихорадке повышен, хотя прямая связь между активацией обмена и повышением температуры тела отсутствует. Дыхательный коэффициент в первой стадии лихорадки приближается к единице, что свидетельствует об активации окисления углеводов, а в дальнейшем — жиров, особенно когда резервы углеводов уже исчерпаны. В таких случаях окисление жиров происходит не до конечных продуктов и в крови накапливаются кетоновые тела. С мочой выделяется ацетон. Если больному с лихорадкой вводить достаточное количество углеводов в легкоусвояемой форме, то эти нарушения можно приостановить.

При некоторых инфекционных болезнях нарушается **белковый обмен**. Азотистый баланс становится отрицательным, увеличивается выделение с мочой продуктов азотистого обмена, в частности мочевины, что свидетельствует об усилении распада белков. Однако это наблюдается не всегда. Так, при гриппе обмен, как правило, не нарушается. Вместе с тем для некоторых инфекционных болезней, протекающих без лихорадки, характерно резкое повышение катаболизма белков. Это свидетельствует о том, что причина нарушений не в лихорадке, а в степени интоксикации, развитии воспалительных и дистрофических изменений в тканях, наконец, в голодании в результате потери аппетита и нарушения всасывания в кишечнике.

Характерны для лихорадки изменения **водно-электролитного обмена**. В первой стадии наблюдается увеличение диуреза вследствие повышения артериального давления и притока крови к внутренним органам, в частности к почкам. Во второй стадии лихорадки в результате интенсивного синтеза альдостерона и вазопрессина в тканях задерживаются натрий и вода. Диурез снижается. В третьей стадии усиливается выведение хлоридов, в том числе и натрия хлорида, происходит обезвоживание тканей, повышаются диурез и потоотделение.

ЗНАЧЕНИЕ ЛИХОРАДКИ

При лихорадке, как и во время других типических патологических процессов, вредные и полезные факторы неразрывно связаны между собой. Гиперпиретическая температура тела препятствует размножению многих возбудителей — кокков, спирохет, вирусов. Резко тормозится репродукция вируса полиомиелита при температуре тела свыше 40 °С. При такой температуре многие микроорганизмы сохраняют способность размножаться, однако теряют устойчивость к лекарственным средствам. Так, чувствительность микобактерий туберкулеза к стрептомицину при температуре тела 42 °С почти в 100 раз выше, чем при 37 °С.

Лихорадка положительно влияет на некоторые функции организма: повышает активность фагоцитоза, стимулирует выработку антител, интерферона. Искусственное подавление лихорадки приводит к уменьшению в крови количества нейтрофильных гранулоцитов, снижению функций макрофагов. Изучение механизмов влияния лихорадки на иммунную систему показало, что повышение активности иммунитета обусловлено не столько повышением температуры тела, сколько непосредственным влиянием вторичных пирогенов (цитокинов) на иммуноциты и гепатоциты.

Обращает на себя внимание связь между лихорадкой и воспалением. Макрофаги не только поглощают и обезвреживают бактерии, но и синтезируют пироген (ИЛ-1). Если учесть, что макрофаги вместе с лимфоцитами участвуют в выработке антител (клеточное взаимодействие), то связь между лихорадкой, иммунитетом и воспалением становится очевидной.

В положительном влиянии лихорадки на течение основного заболевания важное значение принадлежит стрессу (активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы), который повышает неспецифическую резистентность организма.

Защитно-приспособительные реакции организма, которые мобилизуются при лихорадке, сопровождающей инфекционную болезнь, могут в значительной мере “обесцениваться” вследствие развития интоксикации и повреждения жизненно важных органов. Тогда повышение температуры тела может иметь отрицательные последствия, поскольку лихорадка связана с дополнительной нагрузкой на органы, прежде всего на сердце и сосуды.

Разрабатывая тактику лечебных мероприятий при лихорадке, врач должен решить, что в клинической картине болезни “является результатом повреждения и что — результатом противодействия организма данному повреждению” (И.П. Павлов).

Использование лихорадки в лечебных целях (пиротерапия) сначала основывалось на случайных наблюдениях. Одесский врач А.С. Розенблюм (1876) заметил, что состояние больных сифилисом улучшалось, когда они заболевали возвратным тифом. В дальнейшем заражение возвратным тифом, а чаще — малярией начали применять для лечения больных с поздними стадиями сифилиса (Вагнер-Яурегг, 1917). Позднее с этой целью вводили высокоочищенные препараты пирогенов (пирогенал), а теперь используют ИЛ-1 и другие цитокины. Их преимущество по сравнению с пирогенами бактериального происхождения заключается в том, что введенные извне, они не являются причиной побочного действия, а оказывают стимулирующий эффект на иммунную систему.

Пиротерапию назначают не только при сифилисе, но и при других инфекционных болезнях, в частности при костно-суставном туберкулезе, когда лихорадку сочетают с лечением специфическими антибактериальными средствами. Пиротерапия также эффективна при артериальной гипертензии почечной этиологии, поскольку возникающее при этом расширение сосудов органов брюшной полости усиливает кровоток в почках и снижает общее артериальное давление.

Поскольку активация иммунитета зависит от действия цитокинов на иммунную систему, а повышение температуры тела при лихорадке непосредственно связано с синтезом ПГЕ (под влиянием цитокинов) и их влиянием на нейроны терморегуляторного центра, эти два проявления лихорадки можно разделить. Если применить нестероидные противовоспалительные средства, блокирующие фермент циклооксигеназу и тем самым синтез ПГЕ, то температура тела снизится, а положительный эффект стимуляции иммунитета останется. Это хорошо известно всем, кто при простуде употребляет малину, калину, красное вино, содержащие значительное количество ацетилсалициловой кислоты. Если же для снижения температуры тела применять глюкокортикоиды, которые одновременно блокируют синтез и действие как простагландинов, так и цитокинов, то положительный эффект лихорадки будет ликвидирован вместе с лихорадкой.

ОПУХОЛИ

Опухоль — типический патологический процесс, который характеризуется неконтролируемым и потенциально неограниченным размножением клеток в результате мутационного и/или эпигеномного нарушения активности генов, регулирующих клеточное деление, что приводит к разрастанию ткани, не связанному с ее общей структурой и функциями.

Особенности роста опухолевых клеток:

- опухоль возникает в организме в результате преобразования нормальной клетки в опухолевую, которая перестает реагировать на тормозящие влияния кейлонов, теряет способность контактного торможения в ответ на клеточное деление и приобретает способность к самоподдерживаемой стимуляции деления;
- опухолевые клетки теряют лимит Хейфлика и приобретают способность к потенциально безграничному делению, которое заканчивается лишь со смертью организма;
- способность опухолевых клеток беспредельно размножаться наследуется как доминантный признак соматической наследственности и определяется не только в организме, но и в культуре опухолевой ткани, а также при трансплантации опухоли.

Классификация. *По характеру роста* опухоли бывают доброкачественными и злокачественными. Доброкачественные опухоли характеризуются экспансивным ростом, при котором близлежащая здоровая ткань с ростом опухоли раздвигается. Злокачественным опухолям свойственен инфильтративный рост — опухолевые клетки прорастают между нормальными клетками, а также через базальные мембраны и сосудистую стенку. Попадая в лимфу или кровь, они переносятся в другие органы и могут образовывать новые очаги опухолевого роста — *метастазы*.

По гистологическому строению клеток, из которых они происходят, различают опухоли из эпителия, соединительной ткани, паренхиматозных клеток определенных органов. Злокачественные опухоли из эпителиальных клеток получили название рака (от лат. *cancer*), злокачественные опухоли из соединительной ткани — саркомы (от лат. *sarcoma*). В названиях опухолей используют также суффикс “ома”, что означает “опухоль”; например, лейомиома матки — доброкачественная опухоль матки, развивающаяся из неисчерченной мышечной ткани матки.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ОПУХОЛЕЙ

Несмотря на то что опухоль как болезнь известна давно, ее долго не удавалось воссоздать экспериментально. Вот почему воспроизведение этого патологического процесса в эксперименте в начале XX в. стало значительным научным достижением. Экспериментальные модели опухоли позволяют изучать этиологию и патогенез опухолевого процесса, разрабатывать новые методы его профилактики и лечения.

Методами экспериментального моделирования являются индукция, эксплантация и трансплантация опухоли.

Индукция опухоли осуществляется с помощью различных факторов.

Индукция опухоли химическими веществами. В 1775 г. хирург лондонского госпиталя П. Потт описал профессиональную злокачественную болезнь — рак кожи мошонки у трубочистов. Однако, несмотря на очевидную связь рака трубочистов с загрязнением кожи сажей и смолой, попытки воссоздать такую опухоль в эксперименте длительное время были неудачными. В 1915 г. японские ученые Ишикава и Ямагива впервые смогли вызвать развитие опухоли у животных. В течение 6 мес. они смазывали кожу кроликов каменноугольной смолой, и лишь после этого у животных развился рак кожи. Позднее были выделены канцерогенные вещества в чистом виде, установлена канцерогенность веществ, принадлежащих к различным классам химических соединений.

Индукция опухоли вирусами. В 1908 г. Эллерман и Банг впервые смоделировали лейкоз кур с помощью бесклеточного фильтрата из лейкозных лейкоцитов. Его получают, фильтруя экстракт измельченной опухолевой ткани сквозь фарфоровые фильтры, которые не пропускают клетки; в фильтрат проходят только вирусы, имеющие молекулярное строение и сравнительно меньшие размеры. В 1910 г. Раус, используя бесклеточный фильтрат, выделенный из саркомы курицы, вызвал развитие саркомы у здоровых кур. Так впервые были получены доказательства вирусной этиологии лейкоза и опухолей.

Однако на протяжении следующих десятилетий вызвать рак у взрослых млекопитающих с помощью бесклеточного фильтрата не удавалось. Исключение составила папиллома Шоупа. Только в 1950 г. Л. Гросс после многих неудачных попыток спровоцировать лейкоз у взрослых мышей впервые ввел бесклеточный фильтрат из лейкозных клеток крови новорожденным мышам и вызвал у них лейкоз. Таким образом, были получены прямые доказательства вирусной этиологии опухоли у млекопитающих, а 40 лет неудачных попыток после открытия Рауса объясняются сопротивляемостью организма взрослых млекопитающих к вирусам. Однако Шоуп выявил у диких кроликов бородавчатые разрастания на коже (папилломы), которые удалось перепривить взрослым животным с помощью бесклеточного фильтрата.

Существуют линии мышей высокораковые (с высокой заболеваемостью раком молочной железы) и низкораковые. Однако если у самки высокораковой линии забрать новорожденных мышат с первого кормления и отдать их на вскармливание самке низкораковой линии, то частота заболеваемости раком у первых резко снизится. И наоборот, при вскармливании самкой высокораковой линии мышат от самок низкораковой линии частота возникновения опухолей у вторых значительно повышается. Биттнер в 1936 г. доказал, что в молоке высокораковых

мышей есть *фактор молока*, который обуславливает у потомства рак молочной железы. После открытия Л. Гросса было установлено, что фактор молока Биттнера — это опухолеобразующий вирус. Стало понятным, что новорожденные мышата заражаются данным вирусом с молоком матери.

Индукция опухоли физическими факторами. Опухоль удается воссоздать с помощью ионизирующего излучения, в том числе и рентгеновского, радиоактивных изотопов, а также ультрафиолетового излучения.

Эксплантация опухоли — выращивание опухоли в культуре ткани вне организма. Этот метод успешно применял А.Д. Тимофеевский. Культура ткани, взятая непосредственно из опухоли животных или человека, называется *первичной*. Кроме того, в лабораториях имеется большое количество постоянно пассируемых штаммов опухолевых клеток, свойства которых хорошо изучены, что дает возможность проводить опыты на одинаковом материале. Культура тканей позволяет индуцировать опухоль вне организма химическими онкогенами и онкогенными вирусами. Этот метод является особо ценным потому, что можно изучать индукцию опухолей и опухолеобразующих вирусов на тканях организма человека. Пассируемые или индуцированные в культуре ткани опухолевые клетки после подсаживания здоровым животным растут в их организме и образуют злокачественную опухоль.

Трансплантация опухоли. Впервые М.А. Новинский в 1876 г. успешно трансплантировал опухоль взрослой собаки щенкам. Фактически этим опытом было положено начало экспериментальной онкологии. Метод трансплантации широко используется и в настоящее время. Существуют штаммы пассируемых опухолей с хорошо изученными свойствами: асцитная карцинома Эрлиха у мышей, саркома Кур Рауса, саркома Йенсена у крыс, карцинома Брауна—Пирса у кроликов и т. п. *Аллогенная трансплантация опухоли*, т. е. пересаживание опухоли неинбредным животным того же вида, проходит успешно, в то время как такая же трансплантация нормальных тканей без иммунодепрессии не удается. Причинами удачных пересадок аллогенных опухолей являются антигенное упрощение опухолей по мере их малигнизации, маскировка антигенов в опухолях, а также их иммунодепрессивное действие. Введение небольшого количества опухолевых клеток (400 000) обуславливает угнетение иммунной системы и рост опухоли (вспомним, что в 1 мл крови содержится 5 млн эритроцитов). Одна инъекция еще меньшего количества опухолевых клеток может привести к иммунизации и дальнейшему отторжению трансплантированной опухоли.

ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ

В процессе онкогенеза и прогрессии клетки теряют способность к дифференцировке, как бы возвращаясь в эмбриональное состояние. Это явление получило название *анаплазии*. Признаки анаплазии имеются в биохимических процессах опухолевых клеток (биохимическая анаплазия), в их физико-химическом состоянии (физико-химическая анаплазия), строении и функции (морфологическая и функциональная анаплазия). Происходит также *метаплазия* — преобразование в новые клеточные формы.

Биохимические особенности опухолевой ткани. В основе биохимических особенностей опухолевой ткани лежат *изменения генетической регуляции клетки*. В

результате репрессии одних генов прекращается синтез связанных с ними ферментов, структурных белков и т. п.; дерепрессия других генов приводит к тому, что в клетке появляются новые типы белков, изоферментов. Как правило, репрессируется выработка ферментов и белков, позволяющих клетке выполнять специализированную функцию, и активируются посредством дерепрессии те ферменты, которые обеспечивают клеточное деление.

Онкогенные факторы потенциально способны обуславливать не только нарушение регуляции клеточного деления, но и функций других структурных и регуляторных генов. Поэтому в опухолевой клетке наблюдается внезапная дерепрессия синтеза веществ, например гормонов, которые в норме не образуются в этой ткани. Так, в первичной карциноме легких может быть выявлен синтез кортикотропина или гонадотропина, в опухолях почек — тироксина. По той же причине в опухолях может исчезать выработка какого-либо фермента или осуществляться образование нового. Однако характерно и сходство разных опухолей по комплексу ферментов, входящих в их состав, причем этот комплекс тем меньше, чем больше дедифференциация клеток.

Важнейшей биохимической особенностью опухолевой клетки является **активация синтеза нуклеиновых кислот**. В опухолевых клетках по сравнению с нормальными изменяется набор ДНК-полимераз. Среди трех видов ДНК-полимераз в опухолях уменьшается количество ДНК-полимеразы 3, использующей в качестве матрицы нативную ДНК, и увеличивается количество ДНК-полимеразы 2, способной строить ДНК не только по нативной, но и по денатурированной матрице.

В опухолевых клетках качественно и количественно изменяется синтез белков. К белкам, синтез которых в опухолевых клетках резко активируется, относятся протеины митотического аппарата, в том числе крупномолекулярный белок веретена. В норме содержание белков митотического аппарата составляет около 11 % их количества в клетке, а в опухоли их количество увеличивается до 30 %.

Изменяется и обмен белков — снижается способность опухолевых клеток к переаминированию и дезаминированию аминокислот, иногда не образуются некоторые ферменты, принимающие участие в обмене аминокислот. В большинстве опухолей активируются захват аминокислот из крови и синтез белков. Катаболизм белка снижается настолько, что даже в голодающем организме белок опухоли не принимает участия в общем обмене. Кроме того, с помощью радиологического метода было доказано: если ткани голодающего организма теряют аминокислоты, опухоль “присваивает” их себе. Все это позволило охарактеризовать опухоль как “ловушку для азота”. Таким же образом опухоли захватывают и “присваивают” витамины и микроэлементы.

Особое место в биохимии опухолей занимают обмен углеводов и выработка энергии. В опухолях нередко значительно увеличивается скорость гликолиза. Интенсивный гликолиз не является специфической особенностью опухолей. Однако при сравнении активности ферментов гликолиза в опухоли и первичной ткани обнаруживается повышение активности основных ферментов гликолиза: гексокиназы, фосфофруктокиназы и пируваткиназы. В большинстве нормальных тканей наблюдается торможение преобразования пирувата в молочную кислоту при наличии кислорода и снижении интенсивности гликолиза, что называется эффектом Пастера. В опухолях же происходит аэробный гликолиз, т. е. распад угле-

водов до пирувата и преобразование его в молочную кислоту при наличии кислорода — *отрицательный эффект Пастера*.

Опухоль интенсивно захватывает глюкозу из крови. Даже при повышении концентрации глюкозы в крови до 16,7 ммоль/л (300 мг%) кровь, оттекающая от опухоли, не содержит глюкозу (В.С. Шапот). Эту способность опухоли связывают со снижением активности регулируемой глюкокиназы и резкой активацией гексокиназы, которая менее чувствительна к гормональной регуляции.

Энергии, получаемой опухолевыми клетками в процессе гликолиза, достаточно для обеспечения синтеза нуклеиновых кислот и клеточного деления.

В опухолях также изменяется окисление (тканевое дыхание). В целом характерна тенденция к замедлению дыхания пропорционально степени дедифференцировки клеток. При этом наблюдается *эффект Кребтри*: угнетение окисления при нагрузке глюкозой, что может быть результатом “борьбы” гликолитической системы ферментов опухоли с ее окислительными ферментами за неорганический фосфат, другие субстраты и коферменты.

Физико-химические особенности опухолевой ткани. Изменение физико-химических свойств опухолевых клеток является преимущественно результатом биохимической перестройки опухолевой ткани. Интенсивный гликолиз приводит к накоплению молочной кислоты. При нагрузке углеводами рН опухолевой ткани может снизиться до 6,4. В опухоли повышено содержание воды, а иногда — и некоторых электролитов, в частности солей калия. Уровень кальция и магния снижен, соотношение K^+/Ca^{2+} повышено. За счет гидратации и увеличения содержания ионов водорода, а также некоторых электролитов электропроводность опухолевой ткани повышена. При этом снижена вязкость коллоидов. Наблюдается увеличение отрицательного заряда опухолевых клеток, величина которого приближается к величине заряда лимфоцитов. Было высказано предположение, что из-за сходства зарядов лимфоциты в меньшей степени способны контролировать опухолевую ткань, чем нормальную, поэтому не атакуют опухолевые мутанты. Повышение отрицательного заряда опухолевых клеток происходит за счет увеличения количества электроотрицательных радикалов нейраминовой кислоты в наружной мембране клеток.

Степень *физико-химической анаплазии* соответствует степени дедифференциации и скорости роста.

Антигенные особенности опухоли. По своему антигенному составу опухолевая ткань отличается от нормальной ткани, из которой она происходит. Так, в опухолях могут быть выявлены антигены, свойственные эмбриональным тканям (опухолево-эмбриональные антигены). Г.И. Абелев показал это на примере гепатомы, в которой он обнаружил белок α -фетопротейн. При наличии этого белка в крови можно диагностировать опухоль печени до развития клинических ее признаков. В опухолях вирусного происхождения появляются индуцированные вирусами антигены, специфические для этого вируса и одинаковые в различных опухолях и у разных индивидов.

Случайные антигены возникают в индуцированных опухолях в результате мутаций. Если под влиянием одного канцерогена в организме образуется несколько первичных опухолей, то они могут вырабатывать различные случайные антигены так же, как и различные комплексы ферментов.

Появление в организме опухолевых клеток не обязательно вызывает развитие опухолевого процесса. Клоны опухолевых клеток попадают под контроль иммунокомпетентной ткани, и вследствие иммунных реакций клон с какими-либо антигенными отличиями устраняется.

Рост опухолевой ткани наблюдается в том случае, если опухолевые клетки способны избегать иммунологического контроля.

Механизмы, позволяющие избежать иммунологического контроля:

- прогрессия опухоли сопровождается потерей части антигенов, присущих нормальной клетке, — так называемым *антигенным упрощением*, что может способствовать выживанию опухолевых клеток и достигать такой степени, когда полностью теряются тканеспецифические и индивидуальные антигены. Остаются лишь видоспецифические антигены, к которым у каждого организма определенного вида существует толерантность;

- появление в опухолевой ткани фетальных антигенов не обуславливает иммунную реакцию вследствие того, что к этим антигенам существует иммунологическая толерантность;

- маскировка антигенов опухолей. Так, клетки хорионэпителиомы имеют нейтральную полисахаридную капсулу;

- в некоторых опухолях выявляются антигенные детерминанты, которые предупредительно стимулируют Т-супрессорную функцию, что приводит к торможению иммунной реакции против опухоли;

- канцерогенные факторы могут вызывать иммунодепрессию;

- создание перегрузки иммунной системы и угнетение иммунного ответа опухолевой тканью после достижения определенной массы.

Однако, несмотря на все механизмы избегания опухолью иммунологического контроля, трансформированные клетки разрушаются в организме и клиническое проявление опухоли отмечается значительно реже, чем трансформация клеток.

Механизмы иммунной защиты организма от опухоли. Для борьбы с опухолью в организме есть механизмы, которые подразделяются на адаптивные и неадаптивные.

Адаптивные механизмы — классические иммунные реакции, осуществляемые Т- и В-лимфоцитами против опухолевых клеток, если на этих клетках есть опухолевые антигены.

Появление новых антигенов опухоли может быть обусловлено несколькими факторами:

- мутацией под влиянием мутагенов;

- индукцией опухоли вирусами (вирусные антигены);

- дерепрессией генов, что приводит к появлению в опухолевых клетках необычного для исходной ткани фермента, гормона или зачаточного антигена;

- изменением антигенов ГКГС в результате мутации или нарушения регуляции генов.

В иммунном ответе могут принимать участие лимфоциты, как ограниченные антигенами ГКГС, так и не ограниченные, причем результаты зависят от количества и качества экспрессированных антигенов ГКГС. Если в процессе онкогенеза в опухолевых клетках изменяются антигены гистосовместимости ГКГС I класса (HLA-A, HLA-B, HLA-C), такие клетки будут распознаны и уничтожены Т-киллерами без предварительной иммунной реакции. То же будет происходить при

изменении антигенов гистосовместимости ГКГС II класса. Однако в этом случае антигены, не относящиеся к ГКГС, не будут распознаны на опухолевых клетках, поскольку Т-хелперы имеют антигенное ограничение и распознают антигены только на клетках, содержащих одинаковые с Т-хелперами антигены гистосовместимости ГКГС II класса. Если антигены II класса на опухолевых клетках и иммунocyтах одинаковы и отсутствуют дополнительные антигенные признаки, блокируется возможность иммунной атаки и включение механизмов адаптивного иммунитета. Антигены гистосовместимости ГКГС III класса (компоненты комплекса) необходимы для активации цитолиза клеток.

К *неадаптивным механизмам* (осуществляемым без участия Т-лимфоцитов и антител) защиты против опухолей относятся:

- НК;
- ФНО лимфоцитов, который разрушает клетки и сосуды опухолей и действие которого усиливается γ -ИФ;
- лимфоидный токсин (ЛТ) лимфоцитов;
- цитотоксический фактор натуральных киллеров (ЦФНК);
- лизосомальные ферменты лейкоцитов.

Кроме того, неадаптивные механизмы вовлекаются в адаптивные посредством Fc-фрагментов иммуноглобулинов и активации комплекса.

Функциональные особенности опухолевой ткани. *Функциональная анаплазия* проявляется потерей функций, выполняемых клетками до трансформации. Например, в гепатоме прекращается синтез желчных пигментов; значительно дедифференцированные быстрорастущие опухоли теряют первичные специфические функции. Частично дифференцированные опухоли, которые сохранили способность осуществлять некоторые специфические для первичной ткани процессы, теряют контроль над ними. Так, в опухоли мозгового вещества надпочечников (феохромоцитомы) наблюдается неконтролируемый синтез адреналина, в опухолях половых органов может частично сохраниться чувствительность к гормональной регуляции. Наряду с дедифференцировкой и снижением эффективности контроля в опухолевых клетках может происходить необычный для первичной ткани процесс — например, синтез гликозаминогликанов или гормонов, в частности глюкокортикоидов, опухолью легких.

Злокачественность опухоли. Способность опухолевых клеток к безграничному неконтролируемому размножению еще не означает неизбежность гибели организма в случае роста опухоли, поскольку хирургическое удаление опухолевого узла обеспечивает полное излечение. Однако этому может препятствовать злокачественность опухоли, для которой характерны *инфильтративный (инвазивный) рост* и *способность метастазировать*; они обусловлены нарушением межклеточных взаимосвязей в опухолевой ткани.

Злокачественным опухолям также присущи более выраженный, чем в доброкачественных, *тканевой атипизм*, который проявляется нарушением нормального соотношения тканевых структур. Только у злокачественных опухолей наблюдается *клеточный атипизм*, характеризующийся клеточным и ядерным полиморфизмом с увеличением ядерно-цитоплазматического соотношения и усиленной базофилией ядра и цитоплазмы, которые возникают в результате значительного увеличения количества ДНК и РНК. Кроме того, злокачественные опухоли способны вызывать общее глубокое истощение организма — *кахексию*.

Метастазирование состоит из следующих этапов: отрыв опухолевой клетки от соседних клеток; движение в ткани, расплавление при этом компонентов соединительной ткани и сосудистой стенки; перенос с кровью или лимфой скоплений опухолевых клеток; прикрепление к сосудистой стенке в новом месте; индукция роста соединительной ткани и сосудов в новообразованную опухолевую ткань. Среди механизмов и факторов, обуславливающих метастазирование на различных его этапах, можно выделить основные:

- прекращение межклеточных контактов, изменение рецепторов мембраны и обретение подвижности, что в значительной мере связано с изменениями белков цитоскелета, в частности с их фосфорилированием протеинкиназами, к которым относится большинство продуктов жизнедеятельности онкогенов и факторов роста. Также изменяется регуляция генов, кодирующих белки цитоскелета и рецепторы мембран;

- синтез в трансформируемых клетках активатора профибринолизина — фермента, который интенсивно разрушает компоненты основного вещества соединительной ткани и сосудистой стенки, а также активирует ферменты других биологически активных систем, в частности профибринолизин. В опухолевых клетках продуцируются коллагеназы, разрушающие коллаген различных типов, в том числе IV типа, из которого состоит базальная мембрана сосудов. Опухолевые клетки, не имеющие профибринолизина, вырабатывают фактор, привлекающий моноциты, ферменты которых разрезают матрикс и способствуют метастазированию опухолевых клеток. Аналогичным образом опухолевые клетки привлекают тучные клетки, ферменты которых, в частности сериновая протеиназа и металл-протеиназа, также способствуют расщеплению матрикса, а гепарин усиливает действие ангиогенина и вращание сосудов в опухолевую ткань;

- наличие катепсинов — как встроенных в мембрану опухолевых клеток, так и в свободном состоянии расположенных в межклеточной жидкости опухолевой ткани;

- наличие в опухолевых клетках факторов, активирующих в соединительнотканых клетках синтез коллагена, гликопротеидов и других компонентов основного вещества и размножение этих клеток, вращание в опухолевый узел;

- выделение опухолевыми клетками ангиогенина и других факторов роста сосудов, что обеспечивает кровоснабжение опухолевой ткани;

- наличие в мембранах опухолевых клеток, в отличие от нормальных, открытых радикалов нейраминовой кислоты, гликопротеидов, α -D-глюкопиранозида и N-ацетил-D-галактозамина. Белок конканавалин А, а также лектины благодаря наличию открытых радикалов агглютинируют опухолевые клетки.

ЭТИОЛОГИЯ

Причинами развития опухоли являются различные факторы, способные обуславливать преобразование нормальной клетки в опухолевую. Они называются *онкогенными*, или *бластомогенными*. По своему происхождению причины развития опухолей делятся на химические, физические и биологические.

Онкогенные факторы обладают следующими свойствами:

- мутагенное действие — способность прямо или опосредованно влиять на геном клетки, приводя к мутациям. Такое свойство имеют химические вещества

(углеводороды, нитрозамины и т. п.), физические (ионизирующее излучение) и биологические (вирусы) факторы. Вирусы могут вызывать развитие опухоли также эпигеномным путем. Местом взаимодействия химических онкогенов с нуклеиновыми кислотами является, очевидно, гуанин;

- способность преодолевать наружные и внутренние барьеры. Так, при попадании на кожу развитие опухоли будут вызывать лишь те потенциальные химические онкогенные факторы, которые проникают через ороговевший эпидермис. Поскольку биологические мембраны состоят из липопротеидов, через них проходят прежде всего липидорастворимые вещества, к которым относятся и онкогенные углеводороды;

- дозированное действие онкогенных факторов, обеспечивающее незначительное повреждение клетки, что позволяет ей выжить. В связи с этим для достижения онкогенного эффекта имеют значение доза и степень токсичности онкогенного фактора. Незначительное повышение дозы приводит к увеличению количества опухолей, случаев заболеваний животных и уменьшению сроков развития опухолей. Дальнейшее повышение дозы сопровождается преобладанием токсического эффекта и гибелью животных, прежде чем образуется опухоль. Уменьшение дозы онкогена дало возможность установить, что:

- субпороговые онкогенные дозы отсутствуют (в опытах определяется канцерогенность очень низких доз), однако при этом увеличивается период возникновения новых опухолей);

- действие онкогенов необратимо;

- онкогенам свойственны эффекты суммации и кумуляции. Такая же зависимость наблюдается при действии ионизирующего излучения: высокие дозы обуславливают лучевой ожог и гибель ткани и лишь относительно невысокие дозы создают условия для возникновения опухолей;

- действие вирусов с abortивным течением, а не при острой инфекции (гибель клеток) чаще всего вызывает онкогенез. Вероятность развития онкогенеза повышается по мере продолжительности влияния онкогенного фактора;

- возможность создания условий, благоприятных для проявления канцерогенности одних факторов и неблагоприятных для проявления других, в органах и тканях с различными особенностями проницаемости и метаболизма. Этим можно объяснить существование органотропных онкогенов;

- угнетение онкогенами тканевого дыхания и иммунных реакций;

- активация образования опухоли под действием нескольких онкогенных факторов (*синканцерогенез*). Иногда факторы, которые сами не относятся к онкогенным, могут усиливать действие онкогенов. Такое явление получило название *кокканцерогенеза*, а вызывающие его факторы — *кокканцерогенов*.

Были открыты следующие группы онкогенных факторов, способных влиять на гены мутационным или эпигеномным путем:

- 1) химические онкогенные факторы: полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), аминоказосоединения, нитрозамины, диоксины, оксиды азота;

- 2) онкогенные факторы биологического происхождения: продукты грибов и растений, гормоны млекопитающих, в частности половые гормоны, онкогенные вирусы;

- 3) физические онкогенные факторы: ионизирующее излучение;

4) механические факторы: введение в ткани неживых тел (пластмассовых пленок и комочков).

Химические онкогенные факторы. Через 15 лет после опытов Ямагивы и Ишикавы в 1930 г. Кук, Хюитт и Хайджер из 2 т каменноугольной смолы добыли 50 г химически чистого 3,4-бензпирена, который оказался активным онкогенным фактором. Еще раньше, в 1929 г., Кук синтезировал очень активный онкогенный фактор 1,2,5,6-добензантрацен (ДБА). С того времени началось изучение химически чистых канцерогенных веществ. Была установлена канцерогенность многих соединений, относящихся к различным классам.

Полициклические ароматические углеводороды. К ним относятся 3,4-бензпирен, ДБА и 9,10-диметил-1,2-бензантрацен (ДМБА). Путем обработки желчных кислот был получен активный онкоген — метилхолантрен. Синтез этого онкогенного фактора впервые натолкнул на мысль о возможной канцерогенности некоторых биологических продуктов, вырабатываемых самим организмом, что со временем подтвердилось.

Онкогенные ПАУ преимущественно оказывают местное канцерогенное действие: при введении под кожу они служат причиной саркомы, при нанесении на кожу — причиной рака. Если способ введения обеспечивает распространение онкогена в организме, ПАУ вызывают образование опухолей в тех органах, где накапливаются: при выделении с молоком образуются опухоли молочных желез, с мочой — опухоли почек и почечных лоханок, при выделении сальными железами кожи — опухоли кожи.

Некоторые ПАУ являются очень сильными онкогенными факторами: подкожное введение мышам 0,2—0,5 мг ДМБА обусловило развитие опухолей почти у всех животных. Более активный онкоген — это 20-метилхолантрен.

Пюльман, пользуясь методами квантовой органической химии, определял плотность электронного облака в молекулярных структурах ПАУ. Выяснилось, что если какое-либо производное антрацена или фенантрена обладает канцерогенной активностью, то возле определенного радикала в одном и том же месте основной циклической структуры наблюдается повышенная плотность электронного облака, достигающая $1,2^{-e}$. Эта зона в молекуле углеводорода была названа *К-районом* (от нем. *Krebs* — рак). Затем теоретически было просчитано, в каких производных антраценового ряда электронная плотность в К-районе имеет значение, соответствующее канцерогенности. Экспериментально данный расчет подтвердился преимущественно для антраценового и фенантренового рядов.

Онкогенные ПАУ очень распространены в среде обитания человека, поскольку они часто являются продуктами неполного сгорания. ПАУ образуются при температуре 400—600 °С (температура горения табака в сигарете), содержатся в дыме и смоле табака, пережаренном масле, выхлопных газах, копченых продуктах, а также в нефти, битуме, асфальте. У крыс, во время эксперимента находившихся на асфальтированной магистрали, чаще развивались опухоли легких по сравнению с теми, которые находились на полевой дороге.

В процессе длительных наблюдений за курящими людьми было установлено, что частота рака легких и верхних дыхательных путей у них пропорциональна количеству выкуренных сигарет с латентным периодом, составляющим 10 лет. Она в несколько десятков раз выше у курящих по сравнению с некурящими людьми.

Канцерогенные **аминоазосоединения** и **амины** обладают выраженной органотропностью. Диметиламиноазобензол (ДАБ) в эксперименте вызывает рак печени в 80 % случаев независимо от того, каким путем он попал в организм. Аналогичное действие оказывает ортоаминоазотолуол. β -Нафтиламин у человека и животных вызывает рак мочевого пузыря. Органотропность онкогенных веществ объясняется образованием в пораженном органе активных веществ из менее активных предшественников. Канцерогенность β -нафтиламина характеризуется действием его метаболитов — аминафтаола-1 и 2-нафтилоксиамина.

Нитрозамины. Особенностью этих веществ также является органотропность, которая может изменяться вследствие относительно незначительных перестроек в молекуле. Так, диэтилнитрозамин вызывает преимущественно рак печени и пищевода, метилнитрозомочевина — опухоли головного мозга, триметилнитрозомочевина — опухоли головного мозга и периферической нервной системы.

Нитрозамины образуются в желудке человека из неканцерогенных предшественников (нитритов и аминов) при наличии хлоридной кислоты. Нитриты, например натрия нитрит, и амины (аминокислоты, амидопирин), попадая в организм с пищей, образуют нитрозамины, приводя к развитию опухолей у 80—100 % подопытных животных.

Диоксины — продукты окисления некоторых полимеров и пластических масс — химически устойчивы и высококанцерогенны; образуются, в частности, при сжигании пластмасс.

Оксиды азота — высококанцерогенные химические соединения.

Онкогенные факторы биологического происхождения вырабатываются в организме, входят в состав пищи, используются в медицине и на производстве. В эту группу также включены вирусы.

Грибы. *Aspergillus flavum* синтезирует афлатоксин — вещество с резко выраженными канцерогенными свойствами. В дождливое лето весь урожай земляных орехов (арахиса) может быть заражен грибом, продуцирующим афлатоксин. Гриб также паразитирует на кукурузе, рисе, яйцах, порошковом молоке. Еще более распространен *Aspergillus nidulans*, который вырабатывает канцерогенный стеригматоцистин.

Канцерогенное действие **гонадотропных гормонов** гипофиза было выявлено в ходе проведения опытов по пересадке яичника. Эти гормоны вызывают в яичнике пролиферацию фолликулярных клеток. Эстрогены, продуцируемые данными клетками по принципу обратной связи, тормозят выработку фоллитропина. После пересадки яичника в селезенку с одновременным удалением второго яичника первый постоянно подвергается влиянию интенсивной стимуляции фоллитропином, который в 80 % случаев приводит к развитию опухоли. Это свидетельствует о том, что собственные гормоны, если они образовались в большем количестве и больше, чем обычно, атакуют орган-мишень, могут вызвать образование в нем опухоли.

Опухолеобразующие вирусы. В классификации онкогенных вирусов учтены следующие признаки:

- 1) тип нуклеиновой кислоты, входящий в состав вируса (РНК или ДНК);
- 2) место и способ размножения вируса в клетке;
- 3) форма:

- РНК-содержащие вирусы спиралевидной формы, которые размножаются в цитоплазме: вирусы лейкоза мышей и кур, саркомы Рауса, вирус молока Биттнера и т. п.;

- РНК-содержащие вирусы полиэдральной формы. Вирусы обеих этих групп получили название *онкорнавирусов* (онкогенных вирусов, содержащих РНК), или *ретровирусов* (вследствие передачи информации в обратном направлении — от РНК к ДНК с помощью обратной транскриптазы (ревертазы));

- ДНК-содержащие вирусы полиэдральной формы, которые размножаются в ядрах клеток. К ним относятся вирусы папилломы кроликов, полиомы, бородавки человека, вакуолизирующий вирус обезьян — SV40. Свойства этих вирусов настолько типичны для всей группы, что их объединили под общим названием *Rarova*, которое происходит от начальных букв названий опухолей и функциональных изменений (*papilloma, polioma, vacuolization*);

- большие ДНК-содержащие вирусы, которые размножаются в цитоплазме, образуя характерные клеточные включения. К этой группе относятся вирус фибромы Шоупа, вирусы Яба и контагиозного моллюска. Все они очень сходны с вирусом оспы и вызывают преимущественно доброкачественные опухоли.

Большой интерес представляет вирус полиомы, детально изученный Стюартом и Эдди. Этот вирус содержит одну молекулу ДНК, которая имеет вид двойного кольца или двойной линейной молекулы. Он может обуславливать около 27 типов опухолей в различных тканях у семи видов млекопитающих (мышей, крыс, кроликов, хомяков и др.). При введении вируса новорожденным животным заболеваемость достигает 100 %. С возрастом чувствительность к вирусу снижается: если вирус вводят мышам после 14-го дня жизни, опухоль не развивается. Из крови инфицированных животных можно выделить ДНК вируса, способную к индукции опухолей.

Среди опухолей, образующихся у человека и, очевидно, вызванных вирусом, известна лимфома Беркитта, которая поражает поднижнечелюстные лимфатические узлы у детей. Она распространена в низменной местности Африки, где переносчиками инфекции являются москиты.

Установлена связь вирусов с возникновением и развитием некоторых других распространенных опухолей человека: вируса герпеса и рака шейки матки; вируса гепатита В и гепатоцеллюлярной карциномы (рак печени, происходящий из гепатоцитов); аденовирусов и опухолей эпителия верхних дыхательных путей, с которыми, как выяснилось, также связан вирус Эпштейна—Барр (назофарингеальные опухоли), идентифицированный ранее как возбудитель В-клеточной лимфомы Беркитта. Выделен ретровирус (онкогенный РНК-содержащий С-типа) из лейкозных клеток лиц, больных Т-лимфомой человека, — форма Т-лимфоцитарного лейкоза. Вирус назван HTLV (от англ. *human T-lymphoma virus*). Т-клеточный лейкоз — инфекционная болезнь человека, заражение которой происходит при переливании крови. Установлена четкая связь между онкогенными ДНК-содержащими вирусами папиллом и опухолями половых органов человека.

Физические онкогенные факторы. Онкогенное мутационное действие оказывают такие физические факторы, как ионизирующее и ультрафиолетовое излучение, возможно, тепловая энергия, ультразвук. Кроме того, физические факторы могут играть роль син- или коканцерогенов.

Онкогенное действие ультрафиолетового излучения наблюдали в опыте на животных. Ежедневное 5-часовое пребывание лабораторных крыс на ярком солнце через 10 мес. привело к развитию у многих животных опухоли кожи. Часто опухоль возникает под влиянием рентгеновского излучения и после введения в организм радионуклидов.

У человека наблюдаются профессиональные опухолевые болезни, вызванные влиянием ионизирующего излучения: рак рентгенологов, рак легких у шахтеров, работающих на приисках с радиоактивной рудой.

Трагическими были последствия атомных взрывов в Хиросиме и Нагасаки. Среди 18 тыс. жителей Хиросимы, находившихся вблизи эпицентра взрыва, которые остались в живых, существенным образом повысилась заболеваемость лейкозом.

Выяснено, что одновременное воздействие ионизирующего излучения и химических онкогенных факторов в низких дозах обуславливает чрезвычайно сильную индукцию опухолей, непропорциональную дозам этих факторов, которые приводят к развитию опухоли лишь в незначительном количестве случаев, если действуют отдельно.

Механические факторы. Доказана также канцерогенная роль длительного механического влияния на ткань. В 1948 г. Б. Оппенгеймер, Э. Оппенгеймер и Стоун обнаружили, что у крыс, которым с целью вызвать почечную гипертензию обернули почки целлофаном, развилась саркома. В эксперименте с имплантацией пластмассовых пластинок установлено, что возле пластинок размерами 0,5×0,5 см и более индуцируются злокачественные соединительнотканые опухоли, тогда как введение порошка из этой пластмассы не вызывало образования опухолей. Возможно, металлические или пластмассовые пластинки препятствуют завершению пролиферативной стадии воспаления, что приводит к чрезмерному накоплению индукторов размножения, вызывающих образование опухоли.

ПАТОГЕНЕЗ

В патогенезе опухолевого роста различают три этапа: трансформацию нормальной клетки в опухолевую (инициация), промоцию (“подстрекательство”) и прогрессию опухоли.

Трансформация заключается в обретении первоначально нормальной клеткой способности неограниченно и неконтрольно размножаться и передавать эту способность дочерним клеткам в наследство. Трансформация может происходить двумя путями — мутационным и эпигеномным. Оба пути включают механизмы нарушения системы регуляции клеточного деления: системы регуляторных генов, которые в норме возбуждают (стимулируют) или тормозят клеточное деление и их дифференциацию, способность к апоптотической гибели мутированных клеток и количество митотических делений (лимит Хейфлика), которые могут произойти с клеткой без терминальной дифференциации обеих дочерних клеток. Если клетка будет способна к апоптозу, то любая мутация вызовет ее гибель. Если клетка не будет способна к апоптозу и приобретет способность к неконтролируемому делению, но не отменит лимит Хейфлика, то из такой клетки не сможет вырасти опухоль, поскольку деление быстро прекратится.

В целом трансформация (инициация) — процесс многоступенчатый с постепенным изменением различных генов, принимающих участие в регуляции клеточного деления, однако первым событием в этом процессе является *иммортализация*, т. е. обретение способности клона клетки к безграничному размножению.

Потеря опухолью лимита клеточного деления Хейфлика. В 1961 г. Хейфлик и Мурхед открыли процесс ограничения деления нормальных фибробластов человека: после того как клетки эмбриона делятся 50 раз, они теряют способность к дальнейшему размножению. Авторы также обнаружили зависимость между возрастом донора фибробластов и количеством удвоений этих клеток: чем старше донор, тем меньшее количество раз могут поделиться его клетки в культуре ткани фибробластов.

Олсопп и соавторы выяснили, что лимит клеточного деления связан с уменьшением длины теломеров — конечных участков цепей ДНК хромосом: чем короче теломеры хромосом клетки, тем меньшее количество раз она способна поделиться, так как при каждом делении клетки от теломера отрезается определенное количество нуклеотидных последовательностей. Размножение клетки прекращается, когда от теломера почти ничего не остается.

По сравнению с нормальными дифференцированными клетками, в эмбриональных и раковых клетках при каждом делении теломеры не сокращаются, а достраиваются, поэтому их длина не уменьшается. Грейдер и Блекберн обнаружили в таких клетках фермент теломеразу, которая является терминальной трансферазой со свойствами обратной транскриптазы. Теломераза на матрице РНК достраивает в теломерах утраченные участки ДНК и таким образом отменяет лимит Хейфлика, а клоны клеток опухолей становятся бессмертными (иммортизированными). В нормальных эмбриональных клетках после синтеза теломера определенной длины ген теломеразы блокируется, а в клетках опухолей — остается активным. Таким образом, в этих опухолях способность к безграничному размножению достигается потерей репрессора гена теломеразы.

В части опухолей теломераза отсутствует, а восстановление длины теломеров достигается альтернативными механизмами — ALT (от англ. *alternative mechanisms for lengthening of telomers* — альтернативные механизмы удлинения теломеров). К данным механизмам относятся рекомбинация и ретротранспозиция, за счет которых часть длинных теломеров присоединяется к укороченным и восстанавливает способность клетки размножаться.

Вторым обязательным звеном трансформации нормальной клетки в опухолевую является *потеря способности к апоптозу*, который в нормальных клетках включается при изменении их генома.

Апоптоз — запрограммированная смерть клетки. Эта программа может быть включена геном p53, который активируется в случае накопления в ядре нерепарированных поврежденных ДНК, в частности с разрывами ее цепей. При апоптозе активируются ферменты, разрушающие биологические макромолекулы и дезинтегрирующие субклеточные органеллы. Активация апоптоза зависит также от соотношения продуктов генов Bax, которые поддерживают апоптоз, и антиапоптотических Bcl-2. Кроме того, апоптоз может быть активирован ФНО, вырабатываемым лейкоцитами и фибробластами. В опухолях все перечисленные механизмы апоптоза бездействуют, поскольку при онкогенезе теряется ген p53, что делает невозможным активацию апоптоза этим супрессором.

Нарушение возбудительной системы регуляторных генов. Возбудительная система регуляторных генов, активирующая размножение клетки, имеет внешне- и внутриклеточную части. В норме активация размножения клетки начинается с действия внеклеточного фактора роста на внешнеклеточную часть рецептора в мембране клетки. Далее возбуждение передается на внутриклеточную часть рецептора, от которой активируются цитоплазматические рецепторы возбуждения размножения. Эти рецепторы активируют в ядре клетки гены, стимулирующие синтез ДНК, что обуславливает митоз клетки (схема 16).

Мутационный механизм нарушения возбудительной системы генов заключается в том, что один из них в результате мутации изменяет свою структуру таким образом, что на нем начинает синтезироваться соответствующий фактор — инициатор деления в необратимо активной форме, который сразу активирует деление клетки, тогда как в норме он синтезируется в неактивной форме и его активация происходит только под действием физиологических стимулов клеточного деления. У нормальной клетки эта активация всегда обратима и может быть остановлена согласно потребностям организма. В частности нормальная клетка превращается в опухолевую в результате мутации гена внешней или внутренней части рецептора фактора размножения, что обуславливает синтез данных рецепторов в активной форме без действия стимулятора размножения (фактора роста) на рецептор. Поскольку в процессе размножения такой клетки этот ген воспроизводится уже с мутационными изменениями, то дочерняя клетка также сразу начинает процесс редупликации ДНК и митоз. В результате в организме появляется клон (семья) опухолевых клеток, у которых способность нерегулированно размножаться передается как фактор соматической наследственности.

Все онкогены опухолей, индуцированных онкогенными факторами, а также вирусные онкогены оказались собственными генами организма — регуляторами роста клеток, только измененными до состояния постоянной активности. Поэтому нормальные гены, регулирующие клеточное деление, с точки зрения потенциального преобразования их в онкогены получили название **протоонкогенов**. Следовательно, **онкогены** — это мутационно или эпигеномно активированные протоонкогены, а синтезированные на них белки — это **онкобелки**.

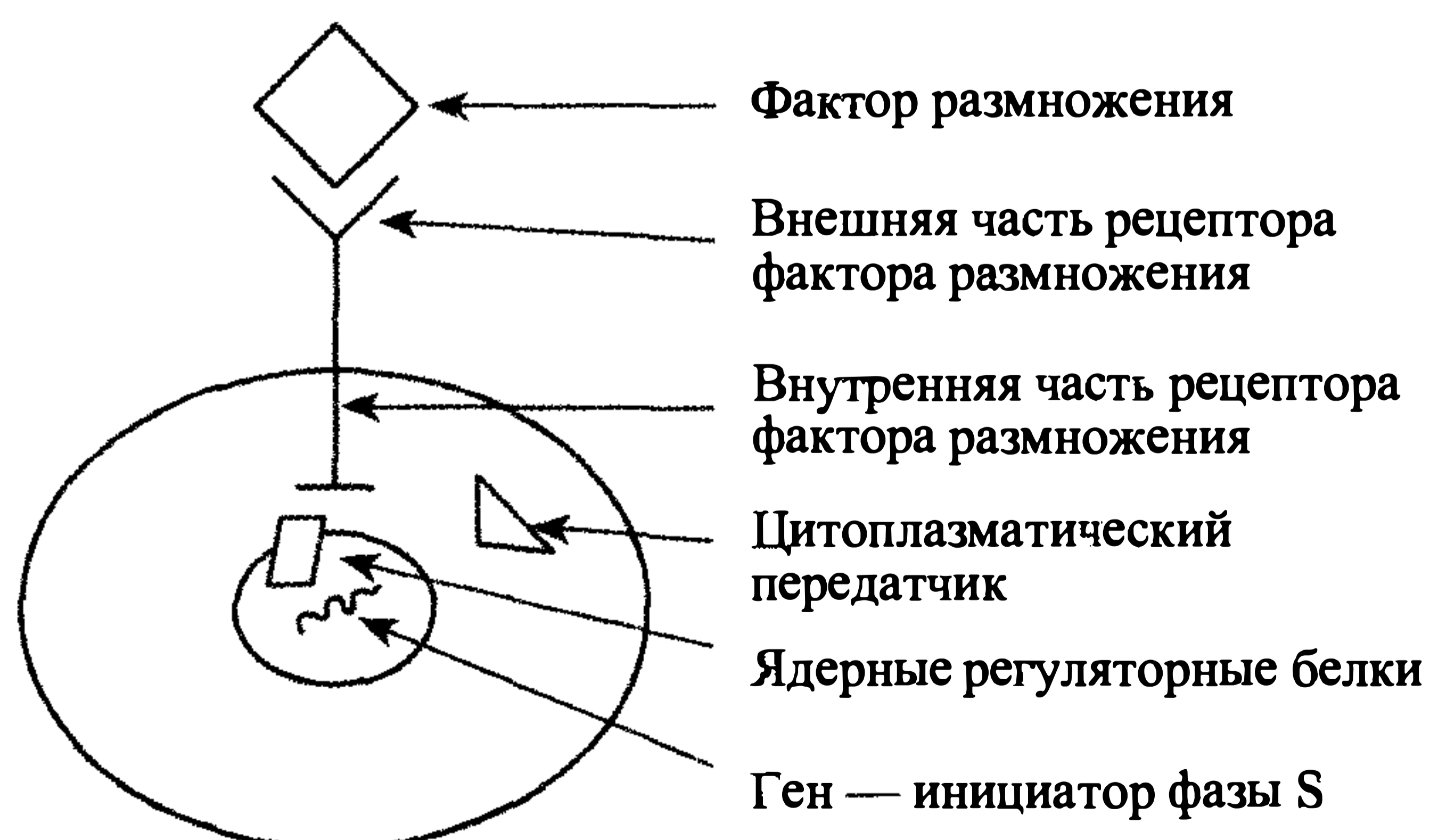


Схема 16. Система возбуждения клеточного цикла

Эпигеномный механизм нарушения возбудительной системы генов заключается в том, что в клетке появляется фактор, который не относится к геному данной клетки и не вызывает мутацию, однако обуславливает стойкое нарушение нормальной регуляции генома, что приводит к неконтролируемому синтезу онкобелков и росту (размножению) клеток.

Эпигеномное влияние, передающееся из поколения в поколение, может сформироваться под действием вируса, который инфицирует первоначально нормальную клетку и попадает в каждую образовавшуюся в процессе митоза клетку. Доказано, что опухолеобразующие вирусы имеют в своем геноме онкогены, являющиеся регуляторными генами клеток. Вирусы когда-то взяли эти гены у клеток, в которых они паразитировали, но обусловили в них такую мутацию, которая привела к выработке факторов клеточного деления именно в постоянно активной форме. Это послужило причиной трансформации нормальных клеток в опухолевые. Например, некоторые опухолеобразующие вирусы рака молочной железы в качестве онкогена используют внутриклеточную часть рецептора фактора размножения, который является ферментом протеинкиназой. Этот захваченный вирусом ген внутриклеточной части рецептора изменен вирусом так, что закодированная на нем протеинкиназа синтезируется постоянно в активной форме и стимулирует размножение клетки без взаимодействия рецептора клетки с фактором размножения, пока вирус находится в клетке.

Установлено, что онкогенные вирусы могут иметь в такой постоянно активной форме любой ген возбудительной системы размножения — и цитоплазматический передатчик, и ядерные активаторы. В целом стимуляция размножения опухолевых клеток происходит на следующих этапах регуляции клеточного деления: усиление действия факторов размножения, увеличение мембранных рецепторов факторов роста, усиление передачи сигнала, активирующего клеточное деление, ускорение процесса транскрипции генов.

Оказалось, что в качестве онкобелков вирусы продуцируют все указанные ниже виды молекул, которые в норме стимулируют механизмы клеточного деления.

1. **Факторы роста.** Онкобелок *sis* вируса саркомы обезьян оказался аналогом нормального ФРТ, стимулирующего размножение фибробластов. *Sis* кодирует β -цепь ФРТ. В отличие от нормального ФРТ, который активируется, соединяясь с рецептором на мембране клетки, продукт этого вирусного онкогена вырабатывается уже в активном состоянии и в соединении с рецептором клетки для активации не нуждается. К мутированным генам факторов роста относятся также онкогены *Int-2*, *IGF-1*.

2. **Рецепторы клеточных мембран к факторам роста.** Аналоги рецепторов клеточных мембран представлены продуктами вирусных онкогенов *src* вируса саркомы Рауса, *erb* вирусов АЕУ, которые вызывают у птиц саркому и рак. Выяснено, что *erb* является аналогом клеточного рецептора для ЭФР, его внутриклеточной частью, а по действию — тирозиновой протеинкиназой (присоединяет к тирозиновым остаткам протеинов фосфатные группы, от чего функциональная активность фосфорилированных белков резко изменяется). По сравнению с нормальным рецептором продукт вирусного онкогена вырабатывается в активном состоянии и имитирует для клетки действие ЭФР. Протеинкиназами являются также рецепторы факторов роста — онкобелки *fms*, *met*, *trk*, *ret*.

3. **Передатчики сигналов от рецепторов.** Примерами вирусных онкогенов, которые кодируют аналоги передатчиков сигналов в клетках, служат *ras* и *PKC*. Онкогены *ras* — аналоги генов G-белков митотического цикла. Они кодируют белок (21 кДа), который прикрепляется к внутренней поверхности цитоплазматической мембраны и принимает участие в проведении сигнала, стимулирующего митоз. Этот белок в сочетании с гуанозинтрифосфатом (ГТФ) становится активным, но при соединении с гуанозиндифосфатом (ГДФ) инактивируется. В результате мутации протоонкоген поте-

рял ферментативную активность ГТФазы и стал онкогеном *ras*, который не способен расщеплять молекулу ГТФ и продуцировать ГДФ, что постоянно стимулирует митоз клетки.

4. **Цитоплазматические и ядерные белки.** К цитоплазматическим передатчикам сигналов относятся онкобелки онкогенов *raf*, *mos*, *pms*, обладающие свойствами цитоплазматических киназ. Они являются производными протоонкогенов нормальных цитоплазматических передатчиков — серин-треониновых киназ MAP (от англ. *mitogen activated protein kinases* — активированные митогеном протеинкиназы), которые в активном состоянии, в частности киназы ERK1 и ERK2 (*extracellular signal-regulated protein kinases 1, 2* — киназы 1 и 2, регулируемые внеклеточным сигналом), перемещаются из цитоплазмы в ядро, где фосфорилируют ядерные белки — активаторы генов клеточного деления.

В ядрах клетки выявлены продукты онкогенов *v-myc*, *v-myb* вирусов, вызывающих миелоидный лейкоз у птиц, *v-fos* вируса остеосаркомы у мышей. Продукты деятельности многих онкогенов ДНК-содержащих вирусов определяются в ядрах трансформируемых клеток: продукт EIA служит регулятором транскрипции в ядре и цитоплазме; большой белок Т-вируса SV-40 в ядре инициирует синтез ДНК, влияет на транскрипцию, инактивирует супрессор p53.

По биологической активности продуктов синтеза онкогены вирусов и соответствующие им клеточные протоонкогены могут быть разделены на следующие группы:

- тирозиновые протеинкиназы: *yes*, *fgr*, *fps*, *ros*, *fms*, *erb*, *ser*, *ab*;
- серин-треониновые протеинкиназы (фосфорилируют белки по радикалам аминокислот серина и треонина): *mos*, *mil*, *raf*;
- семейство онкогенов *ras*, которые происходят от очень распространенных регуляторов размножения и являются факторами роста дрожжей; активируют аденилатциклазу и гуанилатциклазу;
- индукторы деления, действующие посредством ядерных белков (*myc*, *myb*, *fos*, *jun*); *v-jun* и *v-fos* образуют гомо- и гетеродимеры и активируют синтез РНК на определенных генах ядра;
- аналоги факторов роста: *sis* (аналог ФРТ);
- промоторы генов. Онкоген *myc* может выполнять роль промотора, т. е. мобильного гена, активирующего РНК-полимеразу в участке гена, к которому он присоединяется. Выяснилось, что при наличии онкогена *myc* в геноме вируса рака молочной железы у мышей, которые получили такой вирус, в период лактации интенсивно образуется опухоль молочной железы. Однако если онкоген *myc* присоединяется к генам, контролирующим выработку иммуноглобулинов, то у мышей развивается лимфолейкоз.

Каким образом формируются вирусные онкогены и онкогенность вирусов?

1. Изменения структуры протоонкогенов, приводящие к их нерегулированности, происходят при неполном захвате этих протоонкогенов вирусами, когда осуществляется отрыв протоонкогена от его собственных регуляторных участков или регуляторных участков других клеточных генов. Отличием вирусных онкогенов от протоонкогенов является то, что протоонкогены в геноме клетки представлены двумя генами — интроном и экзоном, а в вирусных геномах определяются только экзоны протоонкогенов, т. е. происходит потеря значительной регуляторной части клеточных генов.

Выяснилось также, что вирусная обратная транскриптаза “допускает” ошибки в считывании генома. Точечная мутация в онкогене вируса, который обусловил развитие доброкачественной опухоли, превращает вирус в индуктор злокачественных опухолей. Точечные мутации в онкогенах вирусов существенным образом влияют на различные звенья онкогенеза.

2. Особым механизмом повышения онкогенности является суперинфекция вирусом клеток, зараженных ранее слабым штаммом онкогенного вируса. Между вирусами возможен обмен генетической информацией, и дефектный вирус может получить недостающий ген или стимулятор своей активности. Суперинфекция может обусловить размножение слабого онкогенного вируса или активацию функций его генов.

Нарушение тормозящей системы репрессорных генов. Каждая клетка имеет автономную тормозящую систему генов, благодаря которой она вне организма (в культуре ткани) нормально размножается. Онкогенез при нарушении системы репрессорных генов, в норме тормозящих клеточное деление, заключается в том, что ген этой системы теряет способность выполнять свою репрессорную функцию и перестает тормозить клеточное деление.

Тормозящие системы генов функционируют большей частью в контрольных пунктах на границе фаз митотического цикла G_1/S , S/G_2 , G_2/M . Особое значение имеют репрессорные гены *Rb* и *p53*, функционирующие на границе фаз G_1/S .

Продукты деятельности репрессорных генов входят в состав мембранных, цитоплазматических и ядерных белков. Отдельно существует механизм ограничения (лимита) клеточного деления Хейфлика, который реализуется путем уменьшения длины теломеров.

Супрессоры — мембранные белки. В мембрану клеток встроен продукт репрессорного гена DCC. Его потеря приводит, в частности, к развитию рака толстой кишки. Этот ген содержится в длинном плече хромосомы 18. В норме он обуславливает образование межклеточных связей. Кроме того, в мембрану встроены рецепторы для ФНО и рецепторы CD95. Вследствие действия на свои рецепторы ФНО и CD95 включают механизм апоптоза.

Супрессоры — цитоплазматические белки. Продукт тормозящего гена *NF-1* является цитоплазматическим белком в сочетании с ГТФ, который в норме активируется ГТФазой и блокирует цитоплазматическую передачу сигнала активации размножения клеток.

Группы цитоплазматических белков Вах и Bcl-2 в определенных соотношениях могут блокировать размножение и обуславливать апоптоз.

Супрессоры — ядерные белки. Это продукты генов *Rb* и *p53*, которые регулируют экспрессию генов, принимают участие в выборе пути пролиферации или дифференцировки клетки, а главное — контролируют биохимический механизм инициации синтеза ДНК. Ген *p53* может включать апоптоз — запрограммированную гибель клетки. Ген *Rb* содержится у человека в хромосоме 13 и сцеплен с геном эстеразы D. При потере этого гена клетками сетчатки глаза развивается опухоль — ретинобластома. Выяснилось, что он имеет большое значение в регуляции клеточного деления и предотвращении развития опухолей. Продуктом синтеза гена *Rb* является белок с молекулярной массой 105 кДа — p 105-Rb, образующий комплекс с инициаторами транскрипции E2F и DP1, который тормозит митотический цикл, поскольку блокирует транскрипцию генов фазы S. Супрессорное действие протеина Rb зависит от степени его фосфорилирования, которое осуществляют циклинзависимые киназы cdk-2 и cdk-4 в сочетании с циклинами D и E.

Ген *p53* кодирует фосфопротеин, состоящий из 375 аминокислот и функционирующий в ядре клетки. Как и протеин Rb, *p53* репрессирует гены — инициаторы редупликации ДНК, блокируя фазу S митотического цикла. Особенность репрессорного действия гена *p53* заключается в том, что при нормальном процессе размножения он не оказывает свое действие, но быстро блокирует процесс размножения в случае появления поврежденных молекул ДНК, в том числе при угрозе неконтролируемого

роста. Остановка инициаторов транскрипции ДНК и начала фазы S позволяет клетке репарировать поврежденные гены. Установлено, что количество *p53* значительно увеличивается в клетках под действием ионизирующего излучения и других мутагенных факторов.

Онкогенез при нарушении тормозящей системы, как и при нарушениях возбудительной системы генов, происходит двумя путями — мутационным и эпигеномным.

Мутационный механизм нарушения тормозящей системы генов. Мутагенные факторы могут вызвать мутации всех репрессорных генов, кодирующих мембранные, цитоплазматические, ядерные белки. При этом репрессорные гены могут полностью исчезнуть либо будут синтезироваться неактивные репрессоры. В результате такой мутации здоровые клетки превращаются в опухолевые.

Доказано, что в отличие от генов возбудительной системы, которые преимущественно являются доминантными, тормозящие гены клеточного деления наследуются по рецессивному типу. Большинство спонтанных или индуцированных канцерогенами опухолей возникает в случае нарушения генов возбудительной системы, а развитие наследственных видов опухолей вызвано нарушением тормозящей системы генов. При этом для мутационного механизма клеточного деления достаточно мутации либо одного регуляторного гена, либо обоих аллельных репрессорных генов.

В большинстве случаев мутированные гены в клетках наследуются соматически. Однако мутированные репрессорные гены определяются в половых клетках и обуславливают наследование опухолей. Так наследуется недостаточность *p53*, приводящая к развитию остеогенной саркомы, рака молочных желез, глиомы, а также синдрома Ли—Фраумени, при котором у потомков уже в молодом возрасте возникают злокачественные опухоли молочных желез, головного мозга, коркового вещества надпочечников. Наследственными могут быть опухоли, появляющиеся в результате мутации других генов — супрессоров клеточного деления, а именно: ретинобластома, остеогенная саркома при мутации гена *Rb*, полипоз толстой кишки — при наследственной недостаточности супрессора APC, меланома — супрессора МТС-1, который в норме присоединяется к циклинзависимой киназе 4 и предотвращает ее активацию циклином D1, блокируя переход фазы митоза G₁ в фазу S.

Эпигеномный механизм нарушения тормозящей системы генов. Функция генов — супрессоров клеточного деления может нарушаться эпигеномно онкогенами вирусов. Белок Rb теряет активность при соединении с онкогеном E7 вируса папилломы человека, что и приводит к онкогенезу. Другие онкогены ДНК-вирусов, в частности онкоген E1A аденовирусов, большой T-антиген вируса SV40, также индуцируют опухоли, инактивируя белок Rb.

Постоянную эпигеномную инактивацию гена *p53* обуславливают вирусы, онкогены которых кодируют белки, разрушающие или блокирующие *p53*. Так, *p53* блокируется продуктом онкогена *mdm-2* вируса, который таким образом служит причиной развития опухолей.

Эпигеномный механизм установлен для большинства генов — супрессоров клеточного деления.

Современные данные о механизмах онкогенеза свидетельствуют о том, что репрессорные механизмы оказались намного более сложными, но центральным объектом всех систем регуляции размножения клеток являются гены — инициаторы транскрипции ДНК, которые включают переход фаз митоза G₁/S, причем непосредственными генами-репрессорами, способными заблокировать гены — инициаторы транскрипции, служат гены *Rb* и *p53*.

Мутационный и эпигеномный механизмы онкогенеза могут быть связаны между собой. В клетке есть специальные регуляторные гены, репрессирующие геном опухолеобразующего вируса. Поэтому мутация может произойти в репрессорном гене клетки, вследствие чего активируется онкоген опухолеобразующего вируса, который вы-

шел из-под контроля, и наблюдается эпигеномная трансформация клетки. Таким образом, химические и физические факторы могут не вызывать трансформацию непосредственно, а способствовать активации вирусного онкогенеза.

Опыты Гердона, связанные с пересадкой ядер дифференцированных клеток в цитоплазму зиготы, были использованы для изучения регуляции деления в ядрах опухолевых клеток. Если из оплодотворенных яйцеклеток лягушки удаляют ядро и вместо него подсаживают ядро из специализированной клетки с двойным набором хромосом (например, ядро клетки кишечного эпителия), то развивается головастик со всеми дифференцируемыми органами. Таким образом, в ядрах специализированных клеток организма сохраняется весь набор генов, который был в ядре зиготы. Когда в цитоплазму зиготы подсадили ядро раковой клетки из почечной опухоли Люкке лягушки, также развился головастик, а не опухолевая ткань. После пересадки ядра клетки такого головастика в цитоплазму клетки Люкке образовалась нормальная почечная ткань.

Следовательно, здоровая цитоплазма зиготы обусловила полное восстановление регуляции в пересаженном ядре опухолевой клетки и закрепление его как унаследованного свойства. Поскольку опухоль Люкке лягушки имеет вирусное происхождение, то речь идет о восстановлении функции генов, репрессируемых вирусом.

Трансформированные клетки начинают синтезировать новые факторы роста, которые влияют на опухолевые клетки аутокринно и паракринно. Факторы роста, индуцируемые клетками в процессе преобразования их в опухолевые, относятся к двум группам:

1) группа А — факторы роста, которые действуют на сами клетки-продуценты и поддерживают их размножение: гликопротеин р52, инсулиноподобные факторы роста — ИПФР I и ИПФР II, аналог ФРТ онкоген р28^{sis}, v-ras и другие онкогены и протоонкогены. В клетках, подвергшихся онкогенезу, устанавливается *аутокринная секреция* факторов роста, т. е. клетки оставляют их внутри, поддерживая этим непрерывное размножение. Небольшая часть экскретированных факторов роста влияет на соседние клетки данной ткани;

2) группа Б — факторы роста, предназначенные для клеток другого типа, прежде всего для клеток стромы и сосудов. С помощью этих факторов роста опухолевая ткань обуславливает вращание других клеток в опухолевый узел. Для фибробластов вырабатывается упомянутый ФРТ или его вирусный аналог р28^{sis}, а также особый фактор роста, стимулирующий синтез коллагена фибробластами — С55F₅ (от англ. *collagen synthesis-stimulating growth factor*). Для сосудов опухолевые клетки вырабатывают стимулятор роста ангиогенин, который проявляет активность в чрезвычайно низких дозах, а также инсулиноподобный и другие факторы роста. Секреция факторов роста для клеток другого типа получила название *паракринной*.

В опухолевых клетках резко активируются синтез и экспрессия рецепторов, прежде всего для факторов роста, например v-erb для ЭФР.

В опухолях и культурах опухолевых клеток наблюдается угнетение или отсутствие контактного торможения. Если в культуре ткани нормальные клетки двух соседних участков, размножаясь в направлении роста, касаются друг друга, рост ткани и деление клеток в этом участке прекращаются. Опухолевые клетки в таких случаях продолжают расти, образуя многослойные участки.

Промоция (активация) — второй этап в механизме онкогенеза. Трансформированные клетки могут оставаться в ткани длительное время в неактивной форме. Дополнительное влияние канцерогенного фактора, который сам не обуславливает трансформацию, но стимулирует клетки к размножению, приводит к тому, что опухолевые клетки, находящиеся в латентном состоянии, начинают делиться, образуя опухолевый узел.

Большинство онкогенов являются полными, т. е. вызывающими и трансформацию, и активацию. Однако в эксперименте онкогенез можно превратить в двухэтапный процесс, когда трансформацию и промоцию можно изучать отдельно. В опыте Беренблума—Моттрама мышам наносили на кожу 25 мкг метилхолантрена, что было недостаточно для воспроизведения опухоли на протяжении жизни животных. Затем смазывали ту же область кожи кротоновым маслом, которое само по себе никогда не приводит к развитию опухоли, однако в условиях этого опыта активировало деление клеток, трансформированных онкогеном. У животных начали образовываться опухоли.

Существование латентных (“спящих”) трансформированных клеток можно обнаружить и в опыте Фишера. В вену крыс вводили 50 опухолевых клеток карциномы Уокера. Эта доза недостаточна для индукции опухоли, и на протяжении многих месяцев после инъекции опухоли не развивались. Однако если этим крысам несколько раз сделать разрез брюшной полости и притронуться к печени, то в ней образуется карцинома Уокера.

Не все вещества, вызывающие воспаление, активируют онкогенез. Так, разбавленные растворы иприта и кантаридина, которые вызывают лишь слабое раздражение кожи, оказывают активное антиканцерогенное действие в условиях опытов Беренблума—Моттрама.

Возможным молекулярным механизмом промоции является включение трансмембранной сигнальной системы, что заканчивается активацией ее внутриклеточной части — протеинкиназы С. Сигнал от рецепторов этой системы, расположенных на поверхности клеточной мембраны, активирует обмен фосфатидилинозитола в мембране, генерацию диацилглицерола, который стимулирует протеинкиназу С. Промоторы опухолей — эфиры форбола — прямо стимулируют протеинкиназу С. Возможно, этот фермент также передает действие других промоторов, в том числе факторов роста, продуктов онкогенов. Одновременно активность сигнальной системы второго типа — аденилатциклазной — в опухолях снижается. Выше был описан механизм промоции, состоящий в прямом встраивании промоторного гена в геном клетки (онкогена *тус*).

Прогрессия — третий этап механизма онкогенеза. Это устойчивые качественные изменения свойств опухоли в сторону малигнизации в процессе ее роста. Доброкачественные опухоли могут превращаться в злокачественные, а злокачественные — в еще более злокачественные под влиянием нескольких факторов:

- постоянных спонтанных мутаций опухолевых клеток при снижении активности репаративных ферментов. В результате мутаций появляются более агрессивные клетки опухоли;
- изменений гено- и фенотипа клеток, которые приводят к прогрессии и могут быть связаны с продолжением действия канцерогенного фактора на геном опухолевых клеток, или суперинфекции опухолеобразующими и неопухолеобразующими вирусами, облегченной в опухолевых клетках;
- вовлечения в первичный онкогенез, как правило, не одной клетки, а нескольких, что обуславливает формирование в опухоли нескольких сублиний клеток. В опухоли, растущей в непостоянных условиях (питание, кровоснабжение, иннервация), постоянно происходит отбор наиболее жизнеспособных клеток. Определенные клетки при этом преобладают.

Устойчивость опухолей к химиопрепаратам. При лечении цитостатическими или канцеролитическими химическими соединениями у многих больных появляются клетки, устойчивые к этим соединениям, что приводит к новому разрастанию опухоли. Эти клетки образуются посредством мутации или эпигеномно из предыдущих клеток опухоли. Какие именно механизмы устойчивости к химиопрепаратам возникают в мутированных клетках опухолей? Один из таких механизмов — связывание чужеродных веществ (ксенобиотиков) и выброс их из клетки — осуществляет Р-гликопротеин. Он есть и в нормальных клетках, но в ходе прогрессии опухолей появляются клетки, в которых количество Р-гликопротеина значительно увеличено. Кроме того, прогрессия каждой опухоли может характеризоваться особыми механизмами устойчивости к конкретным химиопрепаратам.

ВЛИЯНИЕ ОПУХОЛИ НА ОРГАНИЗМ

В зависимости от локализации опухоли и ее метастазов могут возникать различные патологические процессы в организме. Так, опухоли органов пищеварительной системы сопровождаются тяжелыми нарушениями пищеварения и питания, рак желудка — угнетением секреторной функции этого органа. В результате недостаточного поступления и усвоения пищи развивается голодание организма.

Кроме прямого поражения органов опухолью и ее метастазами есть и другие пути влияния злокачественных опухолей на организм, например, токсическими веществами, обуславливающими нарушение обмена веществ, что нередко приводит к глубокому истощению организма — *раковой кахексии*. Значительное снижение массы тела больных со злокачественными опухолями в частности объясняется угнетающим действием на центр голода кахексина (ФНО- α), вырабатываемого опухолевыми клетками (см. главу VIII “Нарушения жирового обмена”).

В организме при опухолевом процессе снижена активность каталазы — фермента, катализирующего реакцию распада пероксида водорода. Изучая причины этого явления, Накахара и Фукуока выделили из опухоли человека фракцию, которая после введения ее мышам обуславливала снижение уровня каталазы в печени. Это вещество получило название *токсогормона*. В дальнейшем был выделен высокоактивный кристаллический полипептид с молекулярной массой 4000 Да. Очищенный препарат токсогормона вызывает у больных с опухолями снижение уровня каталазы в печени и почках, а также концентрации железа в крови (на который токсогормон влияет в 200—500 раз сильнее, чем на активность каталазы), развитие анемии вследствие угнетения эритроцитопоэза, гипертрофию надпочечников и инволюцию вилочковой железы, увеличение селезенки и печени.

Из опухоли в организм поступают недоокисленные продукты обмена. В нейтральном состоянии они выводятся через почки. В норме в моче соотношение количества углерода и азота (C/N) составляет 0,7, при опухолевых процессах — 0,9 и более, что свидетельствует об усиленном выделении с мочой недоокисленных продуктов (*дизоксидативная карбонурия*).

Часть ферментов опухоли переходит в близлежащие ткани в результате повышенной проницаемости клеточных мембран, а также некроза опухолевой ткани. При этом в крови или других жидкостях организма определяются синтезированные опухолью ферменты, а также другие белки, в том числе эмбриональные. Так, уровень щелочной фосфатазы в крови больных остеогенной саркомой возрастает в

20—40 раз; повышение ее активности наблюдается также в процессе развития гепатомы. Возрастание в крови уровня кислой фосфатазы наблюдается при опухоли предстательной железы, а повышение активности глюкозофосфатизомеразы — у больных раком молочной железы. При различных опухолях увеличивается содержание в крови альдолазы, некоторых изоформ лактатдегидрогеназы, снижается активность холинэстеразы и рибонуклеазы. Следует отметить, что изменения количества ферментов крови не всегда специфичны для того или иного вида опухолей.

Особые изменения в организме больных с опухолями наблюдаются в том случае, если происходит бесконтрольный синтез гормонов или других БАВ. При синдроме Золлингера—Эллисона в опухоли поджелудочной железы наблюдается интенсивный синтез гастрина (гормона слизистой оболочки желудка, активного стимулятора секреции желудочного сока). Синтез гастрина, не свойственный поджелудочной железе, является результатом аномальной функции соответствующего гена, который функционирует бесконтрольно, вне связи с естественными механизмами регуляции синтеза гастрина. Непрерывная стимуляция желудочной секреции опухолевым гормоном приводит к развитию язвы желудка. Аналогично в феохромоцитоме секретируется адреналин, который вызывает развитие артериальной гипертензии.

РОЛЬ ОРГАНИЗМА В ОПУХОЛЕВОМ ПРОЦЕССЕ

Организм оказывает действие на опухолевый процесс на всех этапах. На этапах онкогенеза действуют:

- печень и почки, разрушающие и удаляющие из организма химические канцерогены;
- антиоксиданты, обезвреживающие канцерогенные АКР;
- ферменты репарации ДНК;
- апоптоз, уничтожающий клетки с измененной ДНК;
- специальные гены — репрессоры клеточного деления;
- гены — репрессоры вирусного генома и синтеза РНК, в частности интерфероны.

Мутированные клетки проверяются защитными системами организма, в частности иммунной системой, и в случае появления в этих клетках опухолевых антигенов происходит их уничтожение. После каждой новой мутации клетки весь механизм борьбы включается снова.

Таким образом, в большинстве случаев онкогенеза организм ликвидирует мутацию в клетке или саму мутированную клетку, и опухоль не развивается. Опухоль растет в том случае, если все защитные системы являются недостаточными. Однако кроме защитных механизмов в организме могут наблюдаться процессы и состояния, способствующие возникновению опухолей.

Открыты наследственные нарушения регуляторных генов клетки, в частности наследственная недостаточность генов — репрессоров клеточного деления *p53* и *Rb*, обуславливающих развитие различных опухолей в семействах.

Известны предраковые состояния — болезни, при которых значительно возрастает частота развития опухолей (например, рак шейки матки у пациенток с эрозией ее слизистой оболочки).

Видовые, половые, тканевые и другие особенности организма определяют варианты метаболизма и действия химических онкогенов, а также отличия иммунных реакций против опухолеобразующих вирусов и мутантных клонов опухолевых клеток. В результате некоторые виды организмов нечувствительны к влиянию опухолеобразующего вируса, у других этот вирус вызывает развитие опухоли. У мужчин чаще наблюдается рак желудка, у женщин — рак половых органов.

Значительное влияние на опухолевый процесс оказывает *гормональная регуляция*. Гормоны могут индуцировать развитие опухоли или облегчать ее течение (см. выше). Растущие опухоли нередко проявляют особую чувствительность к гормональным воздействиям. Так, рост различных опухолей тормозится под влиянием инсулина, дефицита соматотропина, усиливается при гипофункции щитовидной железы, а также в результате действия некоторых половых гормонов. Вариабельность изменений в опухолевых клетках обуславливает различные их реакции на гипер- или гипосекрецию гормонов. В то время как при гиперсекреции инсулина развитие многих опухолей угнетается, в эксперименте наблюдали инсулинозависимую карциному молочной железы, которая была индуцирована ДМБА. Без инсулина эта опухоль расти не может.

Ткань злокачественных опухолей в большинстве случаев не иннервируется. Нервные окончания размещаются в строме — нормальной соединительной ткани. Однако и здесь иннервация недостаточна.

Тем не менее, поскольку деятельность нервной системы связана с эндокринной регуляцией, нарушение ее может вызвать изменения гормональной регуляции, что приводит к развитию опухолей. Так, при нервно-эмоциональном стрессе происходит значительное и продолжительное повышение в крови уровня глюкокортикоидов, что обуславливает массовую апоптотическую гибель лимфоцитов, которая вызывает угнетение клеточного иммунитета и тем самым нарушает иммунный контроль над мутированными клетками.

Количество митозов в ткани находится под контролем репрессорных гормонов — кейлонов, образующихся в делящихся клетках. Чем больше в ткани делящихся клеток, тем выше концентрация кейлонов и интенсивнее торможение митотической активности остальных клеток. Допускают, что таким способом в организме поддерживается постоянное количество клеток. В опухолевой ткани этот механизм регуляции деления клеток нарушается.

Однако, как отмечалось выше, организм имеет *средства защиты от канцерогенных факторов*. Это прежде всего функционирование органов и систем, которые захватывают, обеззараживают и выводят биологические и химические канцерогены, защищают клетки и макромолекулы от действия активных кислородных радикалов, образующихся при радиационном поражении. Кроме того, имеются особые механизмы защиты: система репаративных ферментов, которые устраняют нарушения генов и восстанавливают их нормальную структуру после мутации (эндонуклеазы); клеточные ингибиторы синтеза собственных и вирусных нуклеиновых кислот (α -ИФ и β -ИФ); гены, репрессирующие геном вируса и др. Иммунная система обезвреживает уже мутированные и трансформированные клетки. В конце концов, следует признать, что состояние антибластомной резистентности организма играет намного большую роль в образовании опухолей, чем наличие канцерогенов.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ

С.А. Розенберг и соавторы применяли для стимуляции аутогенных лимфоцитов лимфокин — трансгенный ИЛ-2, синтезированный микроорганизмами, которым встраивали его человеческий ген. Из удаленной опухоли высеивали лимфоциты, эмигрировавшие в ткань опухоли, и размножали их под влиянием ИЛ-2. Кроме того, ИЛ-2 добавляли к лимфоцитам крови этих же больных с иноперабельными формами различных опухолей с метастазами. Под действием ИЛ-2 лимфоциты размножались, активировалась их функция. Затем каждому больному вводили его собственные активированные лимфоциты, выделенные из ткани опухоли и крови ($1,8—18,4 \cdot 10^{10}$ клеток) вместе с ИЛ-2. Сочетанное применение активированных аутогенных лимфоцитов и лимфокина обусловило регрессию опухолей, в том числе метастазов, у 11 из 25 больных. У одной пациентки с меланомой достигнуто полное излечение, в том числе исчезновение метастазов в костях.

При этом авторы открыли новую субпопуляцию лимфоцитов, названную ими *лимфокинактивированными киллерами* (ЛАК), влияние на которые с помощью ИЛ-2 повышало цитотоксическую активность относительно опухолей, устойчивых к НК в обычных условиях. Эффективность такого лечения подтверждена в различных странах на сотнях иноперабельных больных. Доказано, что метод с использованием ИЛ-2 наиболее действенен при меланоме и раке почек.

Наряду с использованием ИЛ-2 проводятся исследования возможности применения иммунологических методов и их комбинаций для лечения опухолей. Установлено, что α -ИФ, который усиливает экспрессию антигенов ГКГС I класса и оказывает цитотоксическое действие, способен обеспечивать долговременную ремиссию волосатоклеточного лейкоза и тормозит рост других опухолей. γ -ИФ увеличивает представительство на мембранах клеток антигенов ГКГС I и II классов, активирует макрофаги и Т-киллеры; он оказался способным тормозить развитие перитонеальных опухолей яичников при введении его в брюшную полость. ФНО- α активирует макрофаги и лимфоциты, вызывает слипание клеток опухолей и тормозит рост перитонеальных злокачественных опухолей.

Другой метод был применен группой Т. Таквориан у больных лейкозом. У этих больных брали костный мозг, выделяли моноклональные антитела к лейкозным клеткам (отбирали больных, чьи лейкозные клетки экспрессировали антиген В1), очищали с помощью антител костный мозг от лейкозных клеток, облучали больных выжигающей дозой ионизирующего излучения и вводили каждому его собственный костный мозг. В результате у 34 из 45 больных наблюдалась ремиссия без поддерживающей терапии, которая длилась до 52 мес., в среднем — 11 мес.

Кроме иммунологических методов, с помощью которых впервые достигнуто полное излечение некоторых больных с опухолями и распространенными метастазами, ведутся поиски и других методов патогенетического лечения, направленных на блокаду действия онкогенов, восстановление регуляции размножения трансформированных клеток и предотвращение образования метастазов. Очень перспективным являются попытки восстановить апоптоз и лимит Хейфлика в опухолевых клетках.

ГОЛОДАНИЕ

Голодание — это состояние, возникающее в том случае, если организм совсем не получает пищевых веществ, или получает недостаточное их количество, или не усваивает их вследствие болезни.

Голодание как социальная проблема, а также как патологический процесс, сопровождающий некоторые болезни, особенно пищеварительной системы, издавна привлекает внимание исследователей. Значительный вклад в изучение голодания сделали В.А. Манассеин (1869), В.В. Пашутин (1902) и их ученики. Собрано множество фактов, свидетельствующих о том, что при голодании прежде всего активируются приспособительные механизмы, происходят своеобразная ферментативная адаптация организма к отсутствию питательных веществ и переход на эндогенное питание. Вместе с тем доказано, что нарушение удовлетворения нужд организма в еде приводит к болезням пищевой недостаточности, которые проявляются изменениями ферментативных констелляций тканей и нарушением обменных процессов.

В настоящее время голодание рассматривается как состояние длительного стресса, обусловленное адаптивной активацией биосинтеза гормонов надпочечников, которые оказывают прямое (активирующее) и косвенное (сберегающее) действие на жизненно важные ферментативные системы организма.

Голодание по происхождению может быть физиологическим и патологическим. **Физиологическое голодание** периодически повторяется у некоторых видов животных в связи с особыми условиями их существования или развития. Примером такого голодания является зимняя спячка некоторых млекопитающих (сурков, сусликов, медведей), рыб, пресмыкающихся. Наиболее распространено **патологическое голодание**. Различают голодание полное, неполное (количественное недоедание) и частичное (качественное). *Полное голодание* возможно без ограничения воды, с ее ограничением или вовсе без воды (*абсолютное голодание*). *Неполное голодание* развивается в том случае, если в организм поступают все питательные вещества, но в недостаточном по энергетической ценности количестве. *Частичное голодание* наблюдается при недостаточном поступлении с пищей одного или нескольких пищевых компонентов (белки, жиры, макро- и микроэлементы, витамины, углеводы) при нормальной энергетической ценности пищи. Эти две формы голодания часто комбинируются.

ПОЛНОЕ ГОЛОДАНИЕ

Причины развития голодания могут быть внешними и внутренними. *Внешние причины* — отсутствие пищи. Голод возникает во время войн, является постоянным спутником лиц с низким социальным статусом (безработные, бомжи и др.). Ежегодная смертность от голодания в мире превышает 50 млн человек. Наибольший вред голод и недоедание наносят детям.

Внутренние причины — пороки развития у детей, болезни органов пищеварительной системы, инфекционные процессы, анорексия (патологическое отсутствие аппетита).

Условия. В развитии голодания, его длительности и, следовательно, продолжительности жизни организма большое значение имеют внешние и внутренние условия. Продолжительность жизни при голодании уменьшают те *внешние условия*, которые требуют затрат энергии (физическая работа) или увеличивают потерю тепла, повышая энергетические затраты организма на поддержание температуры тела (низкая температура окружающей среды, высокая влажность и скорость движения воздуха). Среди *внутренних условий* на продолжительность жизни при голодании влияют пол, возраст, общее состояние организма, количество и качество жировых и белковых резервов, а также интенсивность обмена веществ.

Длительность. Величина основного обмена, как известно, в определенной степени зависит от удельной поверхности, т. е. от соотношения поверхности тела и его массы. Чем больше удельная поверхность, тем значительнее затраты энергии и, следовательно, напряженнее обменные процессы в тканях для обеспечения гомеотермии. Этот закон поверхности объясняет, почему продолжительность жизни при голодании у мелких животных меньше, чем у больших. Так, мелкие птицы при голодании живут лишь 1—2 дня, а кондор — до 40 дней, мыши — 2—4 дня, крысы — 6—9 дней, собаки — 40—60 дней, лошади — до 80 дней. Предельным сроком полного голодания для человека считается 65—70 дней.

Небольшие размеры тела и менее совершенная регуляция обмена и теплообмена объясняют быструю гибель новорожденных при голодании. Так, трехдневный щенок может голодать лишь 3 дня и погибнуть от потери 17—20 % массы тела, а взрослая собака — 40—60 дней до потери около 50 % массы тела. Возрастное снижение уровня основного обмена определяет большую длительность голодания у лиц пожилого и старческого возраста и взрослых животных. Кроме всех перечисленных факторов длительность голодания зависит от индивидуальных особенностей, обусловленных характером нервно-гуморальной регуляции и реактивностью организма индивидуума.

Периоды. По *клиническим проявлениям* полное голодание можно разделить на четыре периода: безразличие; возбуждение, нарастающее с усилением чувства голода; угнетение (наиболее длительный период); возникновение параличей и гибель животных.

Более глубокое представление об особенностях различных периодов голодания дает *патофизиологическая характеристика*, которая учитывает состояние обмена веществ и энергии. На основании этой характеристики выделяют три периода голодания: неэкономного расходования энергии; максимального приспособления; тканевого распада, интоксикации и гибели (терминальный период).

Длительность каждого периода зависит от вида животных. У человека первый период длится 2—4 дня, второй фактически определяет срок голодания и может длиться 40—50 дней, третий — 3—5 дней.

Основные проявления. К одним из ранних симптомов голодания относится *чувство голода* в связи с возбуждением пищеварительного центра. Это обусловлено снижением уровня глюкозы и аминокислот в крови, отсутствием нервных импульсов от желудка, снижением секреции инсулина и дуоденального холецистокинина, который стимулирует центр сытости. Имеет значение активация секреции нейропептида Y и мотилина, стимулирующих пищеварительный центр. В дальнейшем чувство голода поддерживается вследствие снижения продукции какексина и лептина в адипоцитах (см. главу VIII “Нарушение жирового обмена”).

Чувство голода при полном голодании может исчезнуть через несколько дней после его начала, причем угнетение пищеварительного центра в дальнейшем может быть настолько глубоким, что его возбуждение нуждается в специальных мероприятиях. При неполном голодании возбуждение пищеварительного центра все время поддерживается и чувство голода периодически возобновляется.

Голодание сопровождается *снижением массы тела*. В первый период масса тела снижается значительно за счет неэкономного расходования энергии и выделения экскрементов. Во второй период темп снижения массы тела уменьшается и составляет ежедневно 0,5—1 %. В третий период снижение массы тела снова усиливается.

Масса различных органов уменьшается неодинаково (рис. 43). Наиболее интенсивно снижается масса жировой ткани (97 %), а меньше всего — сердца (3,6 %) и нервной ткани (3,9 %). Еще Л.А. Тарасевич (1898) обратил внимание на значительную устойчивость головного мозга к голоданию. Позднее И.П. Разенков (1949) и Л.С. Галеева (1952) доказали, что у молодых животных, несмотря на снижение массы всех органов, головной мозг продолжал расти. Очень незначительное снижение массы мозга и сердца при голодании свидетельствует о том, что в голодающем организме продолжает осуществляться сложная регуляция промежу-

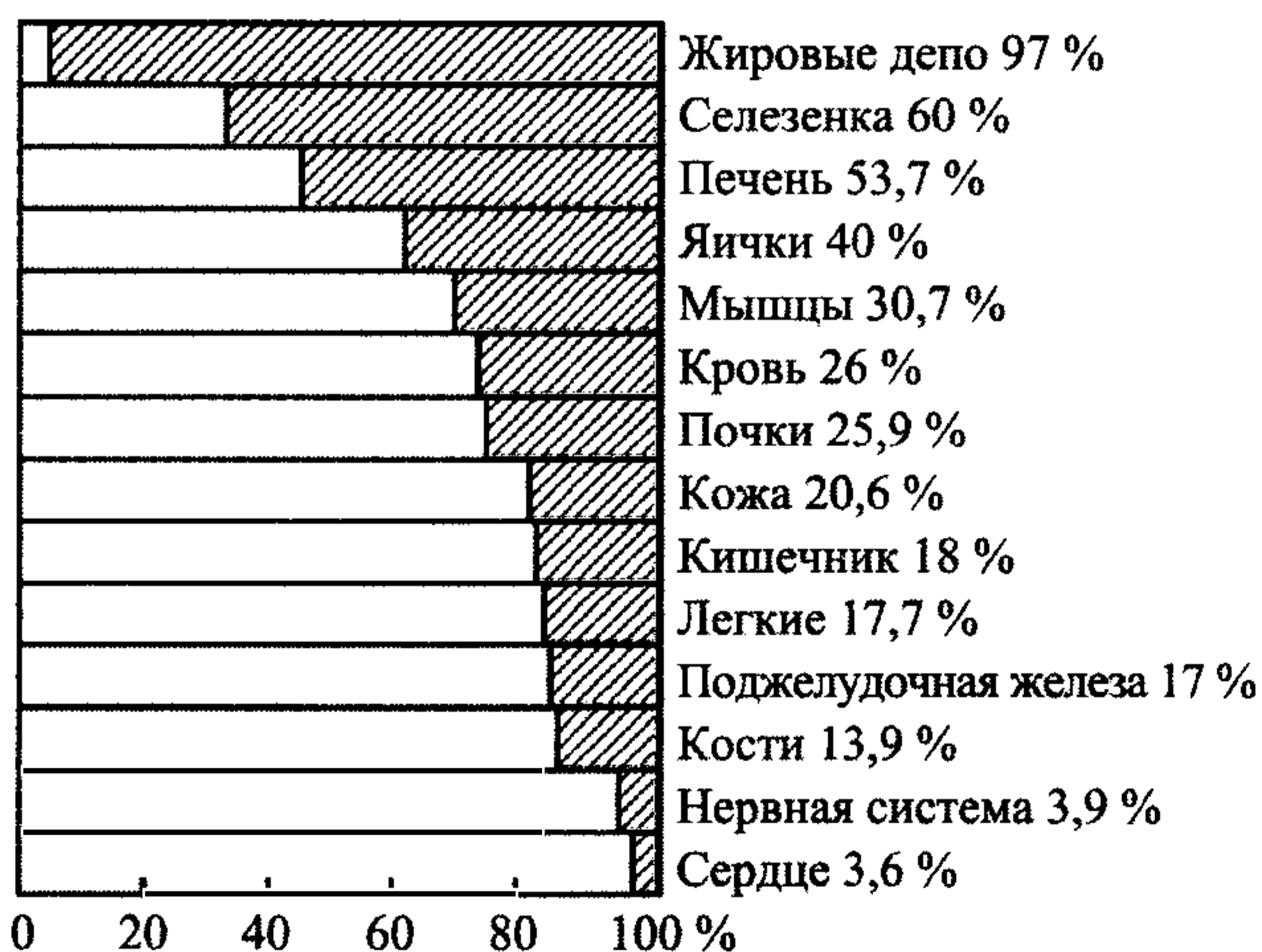


Рис. 43. Интенсивность снижения массы различных органов и тканей при полном голодании

точного обмена веществ и процессов между органами, прежде всего обеспечивающая постоянно работающие жизненно важные органы пластическим и энергетическим материалом.

И.П. Разенков (1949), изучая состав желудочного сока у голодающих собак, обратил внимание на то, что на 8-й день голодания в нем увеличивается количество азотистых веществ — альбуминов и глобулинов. Было установлено, что белки после расщепления всасываются в кровь и используются для построения жизненно важных органов. Этот процесс является

результатом введения в действие приспособительных механизмов, которые обеспечивают повторное использование белков для синтетических процессов.

Во время голодания наблюдаются и другие процессы, характеризующие адаптацию организма к необычным условиям существования и свидетельствующие о переходе на эндогенное питание. Так, в ранние сроки голодания активируются гликолитические и липолитические ферменты, затем усиливается активность ферментов переаминирования. К концу голодания повышается активность лизосомальных гидролаз, что свидетельствует о нарушении целостности липопротеидной мембраны этих органелл.

Изменение ферментативной активности органов при голодании может быть связано с изменением изоферментных спектров. Такие данные существуют о глюкозо-6-фосфатдегидрогеназе (Г-6-ФДГ), фосфоглюконатдегидрогеназе (ФГД), которые занимают ключевое место в пентозофосфатном цикле. При голодании снижается как общая активность этих ферментов, так и активность их отдельных изоферментов. Причиной снижения активности изоферментов, очевидно, служит нарушение механизмов генетической регуляции их синтеза.

Об *изменениях в генетическом аппарате* клетки, контролирующем процессы синтеза белка, свидетельствует нарушение первичной структуры ферментов. Особенности синтеза белков при голодании частично можно объяснить изменениями, которым подвергается тРНК — ее акцепторная способность относительно таких аминокислот, как тирозин, лейцин, метионин, глицин, снижается.

Обмен веществ. Первый период голодания характеризуется *усиленным расходом углеводов*, в связи с чем дыхательный коэффициент повышается, приближаясь к 1,0. Уровень глюкозы в крови снижается (ниже 3 ммоль/л), что обуславливает угнетение секреции инсулина, усиление активности α -эндокриноцитов островков поджелудочной железы и выделение ими глюкагона. Стимулируется глюкокортикоидная функция коркового вещества надпочечников, приводя к *усилению катаболизма белков и активации глюконеогенеза*. Запасы гликогена в печени быстро уменьшаются, однако не исчезают полностью за счет усиления процессов глюконеогенеза. В результате угнетения секреции инсулина ослабляется эффективность цикла Кребса в печени, снижается уровень окислительного фосфорилирования, что отражается на энергетическом обмене клеток. Торможение глюкокортикоидами скорости гексокиназной реакции ухудшает усвоение глюкозы клетками печени.

В начале первого периода голодания основной обмен может быть несколько повышен. При переходе на экономное расходование энергии он снижается на 10—20 % и остается на этом уровне до конца второго периода, немного увеличиваясь лишь в третьем. *Снижение основного обмена* при голодании отображает значительную перестройку обменных процессов, направленную на экономное расходование энергетических ресурсов. Определенную роль при этом играет угнетение функции щитовидной железы.

Показательно, что одновременно со снижением массы тела и печени уменьшается содержание митохондриального белка. Однако объясняется это не только уменьшением количества митохондрий. При голодании системы окисления и аккумуляции энергии могут перестраиваться на более экономное расходование энергетических ресурсов с повышением эффективности их использования.

Выделение азота с мочой уменьшается уже на 3-й день голодания (с 12—14 до 10 г/сут.). Затем на 6-й день, когда запасы углеводов исчерпываются и происходит переход питания на использование эндогенных жиров, выделение азота с мочой кратковременно повышается, после чего снижается до 7—4 г, отображая экономное расходование белков. Снижается интенсивность дезаминирования и переаминирования аминокислот в печени, замедляется биосинтез аминокислот из α -кетокислот и аммония. Однако все эти процессы не могут сбалансировать распад белков — развивается *отрицательный азотистый баланс*.

На протяжении второго, наиболее длительного, периода голодания дыхательный коэффициент снижается до 0,7, свидетельствуя о *преобладающем окислении жиров*. Почти 84 % энергии организм получает за счет окисления жиров, 3 % — глюкозы и 13 % — белков.

Весь запас гликогена обеспечивает энергетические потребности организма в течение не более 6 ч голодания. Затем происходит *активация обмена в жировой ткани*. В результате низкого уровня инсулина снижается доставка глюкозы в адипоциты и возникает дефицит глицерина для синтеза триглицеридов. Вместе с тем преобладание действия глюкагона и катехоламинов усиливает липолиз. Свободные жирные кислоты поступают в кровь (*липемия*) и другие органы.

В тканях, в которых транспорт глюкозы через клеточные мембраны зависит от инсулина (миокард, скелетные мышцы, жировая ткань), уменьшается содержание глюкозы. В печени и мышцах повышается уровень свободных жирных кислот и стимулируется их транспорт через митохондриальные мембраны к участкам окисления. Липогенез и синтез фосфолипидов в печени замедлены, однако из-за дефицита белков и соответственно недостаточного образования липопротеинов триглицериды задерживаются в печени, приводя к развитию *жировой инфильтрации*.

После исчерпания запасов гликогена активируется продукция кетоновых тел вследствие значительного увеличения количества ацетил-КоА в процессе β -окисления жирных кислот. В условиях интенсивного липолиза весь ацетил-КоА не может сразу быть использован в ЦТК, поэтому часть его идет на синтез кетоновых тел в печени. Этому, в частности, способствует увеличение соотношения НАДН⁺/НАД в гепатоцитах при голодании. На протяжении 12—24 ч голодания интенсификация процессов β -окисления выражается в *нарастании концентрации кетоновых тел в крови* от 0,2 до 0,3 ммоль/л, что обеспечивает возросшую потребность периферических тканей в дополнительном источнике энергии. При голодании на протяжении 48—72 ч уровень кетоновых тел достигает 3 ммоль/л.

Катаболизм эндогенных энергетических запасов направлен на обеспечение энергией жизненно важных органов, особенно головного мозга, который потребляет 1600—1800 кДж/сут., выделяемых при распаде 100—150 г глюкозы. Во время голодания утилизация глюкозы головным мозгом может снизиться до 1/4 нормы, при этом 40 % потребности в субстратах покрывается за счет метаболитов жирных кислот. У людей с избыточной массой тела на 3-й неделе голодания ацетоацетат и β -гидроксibuтират обеспечивают более половины энергетических затрат головного мозга.

Поскольку усиление кетогенеза может привести к кетоацидозу, включаются регуляторные механизмы, тормозящие продукцию кетоновых тел. Повышение

уровня кетоновых тел в крови по принципу обратной связи оказывает *антилиполитическое влияние* на жировую ткань.

В почках глюконеогенез происходит очень интенсивно. Каждый день образуется почти 80 г глюкозы, причем половина — за счет аминокислот (катаболизм белка) и глицерина (катаболизм жиров). Аммоний, высвобождающийся при дезаминировании глутамина в процессе почечного глюконеогенеза, тратится на связывание избытка кетоновых тел, которые попадают в первичную мочу в виде солей натрия. Образование солей аммония несколько уменьшает негазовый ацидоз, так как сопровождается регенерацией гидрокарбонатного буфера (см. главу X “Нарушение кислотно-основного состояния”).

Основной обмен в этот период, как уже отмечалось, снижен, азотистый баланс отрицательный. Тем временем сохраняется возможность синтеза жизненно важных белковых структур за счет распада других белков. Происходит перестройка обменных процессов, направленная на рациональное использование резервных веществ, ограничение потребностей тех органов, которые имеют меньшее значение для сохранения жизни.

Третий, терминальный, период голодания характеризуется резким *усилением распада белков жизненно важных органов*, которые используются как энергетический материал. Дыхательный коэффициент составляет 0,8. Усиливается выведение с мочой азота, серы, калия, фосфора; соотношение азота, калия и фосфора в моче такое же, как и в саркоплазме мышечных волокон. Это свидетельствует о распаде не только легко мобилизуемых, но и стабильных белков мышечной ткани. Возникают деструктивные изменения в митохондриях. В связи с уменьшением количества белков плазмы крови и снижением ее онкотического давления жидкость из сосудов выходит в ткани с развитием *голодных отеков*. Нарушение трофики тканей и снижение общей резистентности сопровождаются иногда образованием *пролежней* и очагов *некроза* на коже и слизистых оболочках, *кератитом*.

Непосредственной причиной нарушения обмена веществ во время голодания является *расстройство ферментативных систем*, что обусловлено сложностью восстановления белков-ферментов, разрушающихся в процессе голодания. Причем скорость распада и восстановления различных ферментативных систем неодинакова и изменение их функций происходит неравномерно. Например, активность катепсинов почти не изменяется, тогда как активность окислительных ферментов нарушается уже в первый период. Возникает дискоординация процессов обмена, строго согласованных в нормальных условиях. Возможно накопление промежуточных продуктов токсического действия.

Состояние органов и систем. Теплопродукция поддерживается на протяжении всего времени голодания на минимальном уровне и ослабляется в конце третьего периода. Теплоотдача несколько уменьшается. Температура тела изменяется, оставаясь на нижней границе нормы, и лишь в конце снижается до 30—28 °С, что было установлено в опыте В.В. Пашутина.

Другие функции организма в течение первого и второго периодов голодания также сохраняются в пределах, близких к физиологическим. Со стороны нервной системы в первый период наблюдается возбуждение, особенно пищеварительного центра. В дальнейшем развивается его угнетение, рефлексы ослабляются, некоторые условные рефлексы исчезают. Во время голодания легче развивается шок. Умственная деятельность сохраняется, однако иногда возможен психоз.

В начале голодания активируется функция щитовидной железы, гипофиза, надпочечников. Во второй период голодания функция большинства эндокринных желез угнетается. Основным фактором в этом процессе является снижение нейросекреции в ядрах гипоталамуса. В 5 раз замедляется секреция соматолиберина, что на 40—50 % снижает уровень соматотропина в крови. Такие же изменения возникают со стороны тиреотропина, фоллитропина и лютропина гипофиза.

В системе кровообращения и дыхательной системе выраженные нарушения не наблюдаются. Функция пищеварительной системы угнетается. Хотя при оптимальных условиях основные жизненные функции голодающих не отклоняются от нормы, недостаточность их регуляции прогрессирующе нарастает и ограничивает адаптационные возможности организма, что удается обнаружить с помощью различных нагрузок. Патоморфологические изменения в тканях и органах лиц, умерших от голодания, незначительны и обычно сводятся к атрофии (преимущественно в паренхиматозных органах).

Откармливание даже в начале последнего периода голодания полностью восстанавливает функции организма. Это свидетельствует о том, что полное голодание не приводит к необратимым изменениям. Процесс восстановления происходит очень быстро. Потеря 40—50 % массы тела за месяц восстанавливается за 2 нед. Возникает аппетит, ускоряются окислительные процессы, стимулируется процесс ассимиляции, устанавливается положительный азотистый баланс. Однако, учитывая состояние пищеварительной системы при голодании (слабая перистальтика и низкая секреторная активность), откармливание нужно проводить осторожно.

В случае повторного голодания приспособительные механизмы, направленные на экономное расходование энергии, реализуются быстрее, и первый период сокращается до минимума. Однако многократное голодание постепенно истощает восстановительные возможности организма, и наступает момент, когда откармливание неэффективно и животное погибает даже при наличии жировых отложений под кожей и в сальнике.

Течение *полного голодания без воды* такое же, как и при голодании с водой, однако более тяжелое и не такое продолжительное (3—6 дней). Если вода не вводится извне, организм черпает ее из тканей — это оксидационная вода. Наибольшее количество воды высвобождается из жировых отложений: 100 г при окислении отдают 112 г воды, а белки и углеводы — приблизительно вдвое меньше. При этом образуется много токсических продуктов обмена, для выведения которых требуется еще больше воды — возникает порочный круг, ускоряющий гибель животных.

НЕПОЛНОЕ ГОЛОДАНИЕ

Неполное голодание (недоедание) наблюдается чаще, чем полное. Немало патологических состояний, особенно связанных с нарушением функций органов пищеварения, сопровождаются голоданием той или иной степени. Социальные катастрофы, такие как война, а также безработица приводят к недоеданию.

Неполное голодание возникает в том случае, если организм хронически недополучает с пищей надлежащее для энергетических затрат количество энергии. На-

пример, вместо 10 467—10 454 кДж (2500—3500 ккал) лишь 8374—6280 кДж (2000—1500 ккал) и меньше. Поскольку такое голодание является продолжительным, развиваются приспособительные механизмы. Так, основной обмен снижается существенно, чем при полном голодании (на 30—35 % вместо 10—20 %). Организм чрезвычайно экономно тратит энергетические ресурсы. Медленно снижается масса тела, что иногда маскируется задержкой воды. Тем временем в тканях развиваются дегенеративные процессы, возникают более выраженные изменения, чем при полном голодании, поскольку оно длится дольше. Животные гибнут после потери около 40 % массы тела. Вследствие уменьшения содержания белков в крови снижается онкотическое давление, что может обусловить появление отеков.

Дыхательный коэффициент уменьшается незначительно. Нередко развивается анемия. Со стороны системы кровообращения наблюдаются брадикардия, снижение артериального давления. Ослабляется дыхание. Угнетается половой инстинкт.

ЧАСТИЧНОЕ ГОЛОДАНИЕ

При дефиците в пище углеводов основные нарушения связаны с усилением кетогенеза в печени, куда транспортируются жиры в результате снижения уровня гликогена. Углеводы могут синтезироваться в процессе глюконеогенеза. Тем не менее для нейтрализации и выведения азотистых шлаков необходимы здоровые печень и почки. **Недостаточное поступление жиров** в энергетическом аспекте можно откорректировать за счет углеводов и белков. Однако для обеспечения пластических процессов нужно вводить хотя бы минимальное количество жиров (5—6 г/сут.), содержащих незаменимые жирные кислоты: арахидоновую, линолевую и линоленовую. Следует также учитывать, что с жирами поступают жирорастворимые витамины, и поэтому жировое голодание неразрывно связано с **витаминым**.

Белковое голодание наступает в тех случаях, когда количество белков, поступающих с пищей, не обеспечивает в организме азотистое равновесие, необходимый уровень пластических процессов. Потребность в белках непостоянна и зависит от физиологического состояния организма, а также от качества белков, поступающих с пищей.

Если в составе пищи отсутствует хотя бы одна из незаменимых аминокислот (аргинин, гистидин, лейцин, изолейцин, лизин, триптофан, треонин, фенилаланин, метионин, валин), азотистый баланс становится отрицательным.

Длительное недоедание с преимущественным дефицитом в рационе белков приводит к белково-энергетической недостаточности.

Существует связь между потреблением энергии и азотистым балансом. Снижение потребления энергии увеличивает затраты азота и задерживает физическое развитие.

Клинические и патофизиологические проявления белково-энергетической недостаточности у взрослых и детей в блокадном Ленинграде получили название *алиментарной дистрофии*. Болезнь начиналась при снижении энергетической ценности пищи на 50 %. Недостаток полноценного белка, холод, физическое и нервное перенапряжение — основные этиологические факторы алиментарной дистрофии.

В тропических и полутропических странах Африки, Азии, Центральной и Южной Америки данный патологический процесс получил название *алиментарного маразма* и *квашиоркора*. В условиях этих стран хроническая белково-энергетическая недостаточность усугубляется под влиянием неблагоприятных природных факторов (сильная инсоляция, высокие температура и влажность воздуха), тяжелого физического труда, инфекционных болезней, особенно поражающих органы пищеварения.

В развитии *алиментарного маразма* выделяют длительный период “сбалансированного голодания”, когда гомеостаз поддерживается за счет уменьшения энергетических затрат и снижения основного обмена на 15—20 % и даже 30 %. Однако вследствие того что затраты энергии при выполнении физической работы не могут компенсироваться энергетической ценностью пищи, расходуются собственные запасы энергии организма. Снижается уровень глюкозы, холестерина и нейтрального жира в крови. Возникают анемия, брадикардия, артериальная гипотензия, нарушается секреторная и моторная деятельность пищеварительного канала. Постепенно развивается дистрофия органов и тканей. Характерны резкое снижение массы тела, атрофия мышц и отсутствие подкожного жира. В крови — резко повышен уровень глюкокортикоидов и глюкагона, стимулирующих глюконеогенез. Со стороны нервной системы при алиментарном маразме могут наблюдаться признаки паркинсонизма, снижение памяти, нарушение психического состояния, изменение личности. Ослабляется устойчивость организма к вирусным и грибковым инфекциям.

Алиментарный маразм у детей развивается быстрее, чем у взрослых, и нередко является непосредственной причиной смерти. Дети отстают в физическом и психическом развитии, у них отмечаются депигментация волос, кожи, мышечное истощение. Усугубляет развитие заболевания гиповитаминоз А, D, В.

Наиболее пагубно влияет эта форма голодания на развитие нервной системы у детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет, когда интенсивно растут нервные клетки, происходят миелинизация и глиогенез, устанавливаются нервные связи.

Белковая недостаточность у детей при достаточной энергетической ценности пищи приводит к развитию *квашиоркора*, который сопровождается нарушением процесса ороговения и интенсивным слущиванием эпидермиса, что дало название этой патологии — “красный мальчик”. Само слово “квашиоркор” переводится с языка западноафриканского народа га как “болезнь первенца после рождения младшего ребенка”. Это означает, что после того как первый ребенок остается без грудного молока, он лишается источника белков, что и служит причиной болезни. У детей нередко наблюдается жировая инфильтрация печени, возможно развитие цирроза. Характерно появление отеков и асцита вследствие выраженной гипоальбуминемии и гиперальдостеронизма. Поджелудочная железа подвергается влиянию гиалиноза и фиброза, вследствие чего уменьшается образование пищеварительных ферментов, иногда развивается сахарный диабет. Дистрофические изменения распространяются на почки и сердце. Избежать этих изменений можно лишь благодаря рациональному питанию.

О витаминном голодании речь идет в главе XIII “Патологическая физиология обмена витаминов”, а о недостаточности макро- и микроэлементов — в главах XI “Нарушение водно-электролитного обмена” и XII “Патологическая физиология обмена микроэлементов”.

ГИПОКСИЯ

Гипоксия, или кислородное голодание, — типический патологический процесс, который развивается вследствие недостаточного обеспечения организма кислородом или нарушения его использования клетками, что приводит к снижению энергообразования в тканях.

Гипоксия — наиболее распространенный патологический процесс. Рождение, смерть, большинство болезней сопровождаются гипоксией. Недостаток кислорода и снижение образования АТФ обуславливают нарушение метаболизма и энергозависимых процессов в организме.

Классификация. По локализации различают гипоксию *местную* и *общую*, по течению — *острую* и *хроническую*, по причинам и механизмам развития — *гипоксическую* (экзогенную), *дыхательную* (респираторную), *циркуляторную*, *гемическую* (кровяную), *тканевую* (гистотоксическую) и *смешанную*.

ЭТИОЛОГИЯ

Многочисленные причины гипоксии объединяют по одному общему свойству — нарушению транспорта кислорода в организме или утилизации его тканями. Именно этиология гипоксии лежит в основе ее классификации.

Причиной **гипоксической гипоксии** является снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе (горная или высотная болезнь, аварии кислородообеспечения на производстве). В эксперименте этот вид гипоксии моделируют с помощью дыхательных смесей, бедных кислородом, или барокамер.

Дыхательная гипоксия обусловлена факторами, которые приводят к нарушению газообмена в легких и дыхательной недостаточности (см. главу XXVII “Патологическая физиология внешнего дыхания”).

Гемическая гипоксия развивается в результате уменьшения кислородной емкости крови. Ее подразделяют на *анемическую* и *гипоксию вследствие инактивации гемоглобина*. Анемия как причина гипоксии описана в главе XXIII “Патологическая физиология системы крови”. Что касается гемоглобина, то в патологических условиях возможно образование таких его соединений, которые не могут выполнять дыхательную функцию. Так, после отравления оксидом углерода (угарным газом, CO), сродство к которому у гемоглобина в 300 раз выше, чем к кислороду, образуется карбоксигемоглобин, не способный переносить кислород, а также повреждаются железосодержащие дыхательные ферменты. При отравлении нитратами и нитритами, производными анилина, некоторыми лекарственными

средствами (с окислительной активностью) образуется метгемоглобин, в котором трехвалентное железо не отдает в тканях присоединенный кислород.

Циркуляторная гипоксия является следствием местных (ишемия, тромбоз, эмболия, стаз) и общих (острая и хроническая недостаточность сердца или сосудов, шок, коллапс) нарушений кровообращения (см. главы XIV “Патологическая физиология периферического кровообращения”, XXIV “Патологическая физиология расстройств кровообращения, обусловленных нарушением функции сердца”, XXV “Патологическая физиология расстройств кровообращения, связанных с нарушением функции сосудов” и XXVI “Патологическая физиология экстремальных состояний”). При нарушении кровообращения в сосудах большого круга затрудняется доставка кислорода в ткани, а если нарушения гемодинамики возникают в системе малого круга кровообращения, нарушается оксигенация артериальной крови. Причиной циркуляторной гипоксии может быть не только абсолютная, но и относительная недостаточность кровообращения, когда потребность тканей в кислороде превышает нормальную его доставку с кровью.

Тканевая (син.: гистотоксическая, клеточная, цитотоксическая) гипоксия развивается при действии факторов, непосредственно повреждающих систему утилизации кислорода и энергообразования в клетке. В этом случае гипоксия возникает на фоне достаточного обеспечения тканей кислородом. Так, после отравления цианидами инактивируется система цитохромов; отравление некоторыми наркотическими средствами и алкоголем угнетает активность дегидрогеназ цикла Кребса. Антибиотик олигомицин повреждает фермент АТФ-синтетазу, ионы тяжелых металлов — функциональные группы дыхательных ферментов. Замедление синтеза дыхательных ферментов наблюдается при дефиците витаминов, входящих в состав окислительно-восстановительных ферментативных систем. Важную роль в этом процессе играют рибофлавин и никотиновая кислота: первый является простетической группой флавиновых ферментов, вторая входит в состав кодегидрогеназ (см. главу XIII “Патологическая физиология обмена витаминов”). Ионизирующее излучение приводит к образованию свободных радикалов, которые повреждают митохондрии и нарушают тканевое дыхание. Так называемые разобщители окисления и фосфорилирования (токсины микроорганизмов, адреналин, тироксин в высоких дозах, 4-динитрофенол) способствуют вытеканию протонов из межмембранного пространства митохондрий, снижению градиента их концентрации, замедлению синтеза АТФ, рассеиванию энергии в виде свободного тепла и уменьшению эффективности биологического окисления.

Смешанная гипоксия наблюдается чаще всего, поскольку указанные выше виды кислородного голодания в изолированной форме случаются редко, чаще они имеют вид различных комбинаций. Например, во время пневмонии развивается и дыхательная, и циркуляторная недостаточность. Хроническая гипоксия любого генеза осложняется поражением дыхательных ферментов (тканевой компонент гипоксии).

Гипоксия нагрузки возникает в том случае, если гиперфункция органов и большая потребность в кислороде (например, при чрезмерной нагрузке у спортсменов) не обеспечены кислородом даже на фоне повышенного его поступления в организм. Тогда появляются метаболические нарушения, характерные для истинной кислородной недостаточности. Такое состояние служит пусковым механизмом развития усталости.

ПАТОГЕНЕЗ

Гипоксия имеет две стадии развития — *компенсации* и *декомпенсации*. Вначале благодаря компенсаторно-приспособительным реакциям поддерживаются нормальное тканевое дыхание и энергообразование. При истощении приспособительных механизмов развивается стадия декомпенсации, или собственно кислородное голодание.

КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Поскольку гипоксия является одним из наиболее распространенных патологических процессов, в эволюции сформировалось большое количество приспособительных реакций, охватывающих почти все системы организма — системы транспорта и утилизации кислорода. Однако все они развиваются неодновременно. В зависимости от стратегии приспособления компенсаторные реакции подразделяют на экстренные (аварийные, но кратковременные и отсроченные, поскольку сами нуждаются в кислороде) и отсроченные (инертные, но экономные). Кроме того, выделяют механизмы “борьбы за кислород” и механизмы приспособления к условиям его дефицита.

Экстренные компенсаторно-приспособительные реакции

Эти реакции развиваются главным образом в динамических системах транспорта кислорода.

Гипервентиляция при гипоксии возникает вследствие рефлекторного возбуждения дыхательного центра импульсами от хеморецепторов продолговатого мозга, реагирующих на смену химического состава крови (прежде всего на накопление CO_2 и ионов водорода), и сосудистого русла, преимущественно синокаротидной и аортальной зон, на которые влияет недостаток кислорода в крови.

Бесспорно, гипервентиляция является положительной реакцией организма на гипоксию, но в условиях гипоксической гипоксии она имеет и отрицательные последствия, поскольку осложняется повышенным выведением углекислоты (CO_2) и снижением ее уровня в крови (гипокапния). Если учесть влияние CO_2 на мозговое и венечное кровообращение, регуляцию тонуса дыхательного и сосудодвигательного центров, поддержание КОС, диссоциацию оксигемоглобина, то становится понятным, что в патогенезе экзогенной гипоксии гипокапния имеет не меньшее значение, чем дефицит кислорода.

Гипервентиляция сопровождается мобилизацией резервных альвеол и улучшением диффузии газов через альвеолярно-капиллярные мембраны.

Усиление кровообращения также направлено на адекватную доставку кислорода в ткани и реализуется посредством повышения артериального давления, аварийной гиперфункции сердца, увеличения скорости кровотока, раскрытия нефункционирующих капилляров. Не менее важной характеристикой кровообращения в условиях гипоксии является перераспределение крови в сторону преимущественной доставки ее жизненно важным органам и поддержание оптимального кровотока в легких, сердце, головном мозге за счет уменьшения кровоснабжения кожи,

селезенки, мышц, кишечника. Изменения кровообращения регулируются рефлексорными и гормональными механизмами. Немаловажное значение имеют и тканевые продукты эндотелиального происхождения (NO, простаглицлин), оказывающие сосудорасширяющее действие.

Реакция *регуляторных* (нервной и эндокринной) *систем* на гипоксию проявляется возбуждением дыхательного и сосудистого центров в головном мозге, высвобождением катехоламинов, что обеспечивает гипервентиляцию, а также аварийную гиперфункцию сердца.

Увеличение количества эритроцитов и повышение уровня гемоглобина в крови приводит к возрастанию кислородной емкости крови и обеспечивает быстрое приспособление к гипоксии благодаря выбросу крови из депо.

Описанные выше экстренные приспособительные изменения развиваются в наиболее реактивных системах, однако не могут обеспечить устойчивое и длительное приспособление к гипоксии, поскольку сами нуждаются в дополнительных энергетических затратах, сопровождаются повышением интенсивности функционирования структур (ИФС) и усилением распада субстратов.

Кроме них существуют экстренные приспособительные реакции, не нуждающиеся в дополнительном кислороде.

Изменение кривой диссоциации оксигемоглобина заключается в усилении способности молекулы гемоглобина присоединять кислород в легких и отдавать его тканям. Это связано с конформационными изменениями молекулы гемоглобина. Несколько вариантов такого приспособления приведены на рис. 44.

Смещение кривой диссоциации в участке верхней инфлексии слева свидетельствует о способности гемоглобина повышать сродство к кислороду в сосудах малого круга кровообращения при снижении pO_2 во вдыхаемом воздухе и альвеолах. Смещение кривой диссоциации в участке нижней инфлексии справа является признаком способности гемоглобина к снижению сродства к кислороду и облегченной его отдаче при снижении pO_2 в тканях. Таким образом ткани могут получать достаточное количество кислорода при различных видах гипоксии.

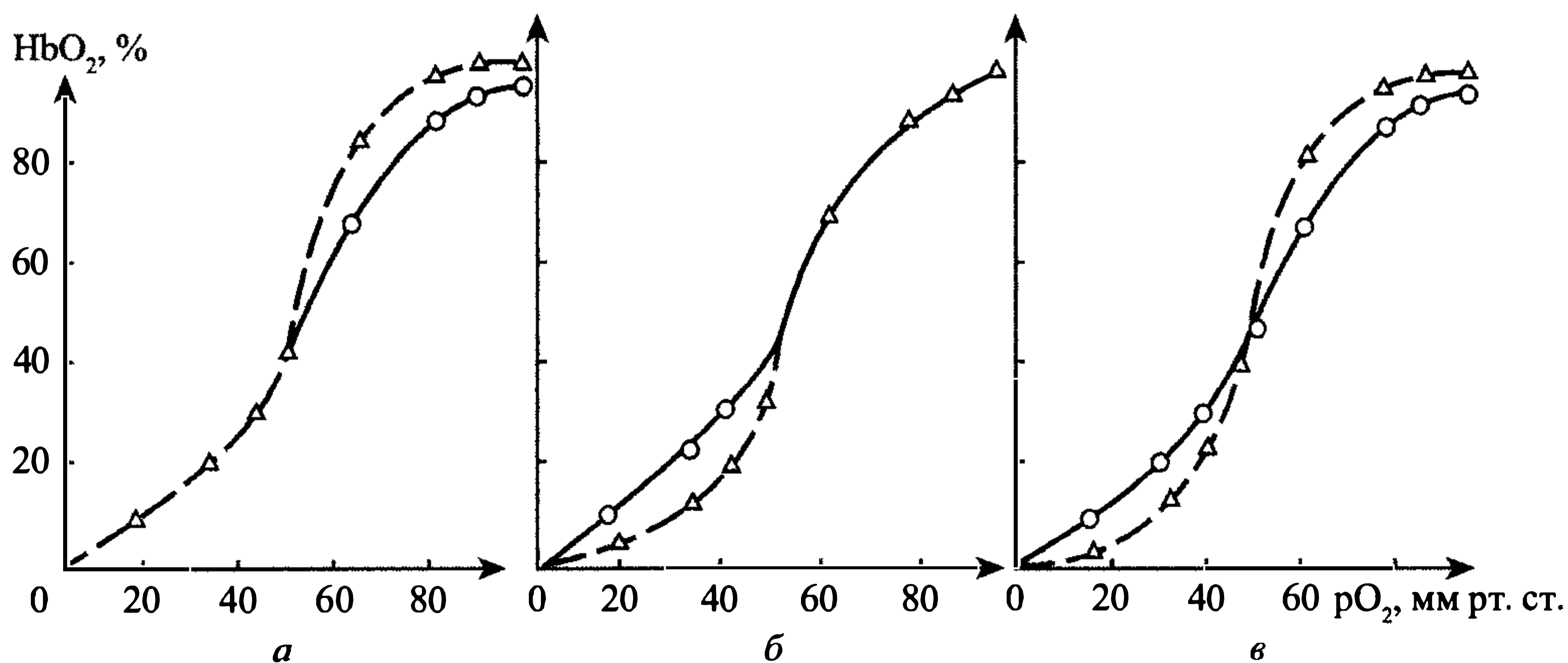


Рис. 44. Изменение кривой диссоциации оксигемоглобина в процессе приспособления организма к гипоксии: а—в — варианты приспособления

Система утилизации кислорода и энергообразования также имеет экстренное приспособление. Митохондрии — достаточно мобильная система синтеза АТФ. Их высокая реактивность обеспечивается аллостерической активацией ферментов, за счет чего сродство цитохромоксидазы (конечного фермента дыхательной цепи) к кислороду может сохраняться в случае меньшего содержания кислорода в ткани. Процесс энергообразования в цикле Кребса перестраивается на более интенсивное окисление янтарной кислоты (сукцината), кинетические преимущества которого обуславливают увеличение скорости фосфорилирования АДФ. Катехоламины и оксид азота активируют этот процесс.

В митохондриях головного мозга усиливается сопряжение процессов фосфорилирования и окисления.

В мембранах также существуют экстренные приспособительные изменения. При гипоксии диффузия газов (O_2 и CO_2) через мембрану может усиливаться вследствие конформационной перестройки мембранных белковых молекул и изменений свойств липидного слоя.

Отсроченные компенсаторно-приспособительные реакции

Эти реакции развиваются в системах, несущих наибольшую нагрузку при гипоксии, а также в системах, которые больше других страдают от дефицита кислорода. Они состоят в развитии *гипертрофии* и *гиперплазии*, благодаря чему аварийная гиперфункция получает пластическое и энергетическое обеспечение (рис. 45). В дополнение к этому еще ряд отсроченных и более продолжительных приспособительных изменений развивается на метаболическом уровне.

Гиперплазия костного мозга и усиление эритроцитопоэза — одно из наиболее эффективных приспособлений (его показателем является увеличение количества ретикулоцитов в периферической крови). Роль стимуляторов эритроцитопоэза выполняют продукты распада эритроцитов, эритропоэтины почек, а также продукт гликолиза 2,3-дифосфолицерат (2,3-ДФГ), уровень которого в крови повышается (ретикулоциты также содержат более 2,3-ДФГ). Образуется фетальный гемоглобин, имеющий большое сродство к кислороду.

Гипертрофия митохондрий (активация их биогенеза) развивается в дополнение к экстренным компенсаторным реакциям в митохондриях, описанным выше. Она подкрепляет мощность системы энергообразования. Начальным звеном в патогенезе гипертрофии митохондрий является ослабление окислительного ресинтеза АТФ и рост количества продуктов распада макроэргов (соотношение $(АДФ) + (Фн) / (АТФ)$, обозначаемое как потенциал фосфорилирования, увеличивается). Это служит стимулом

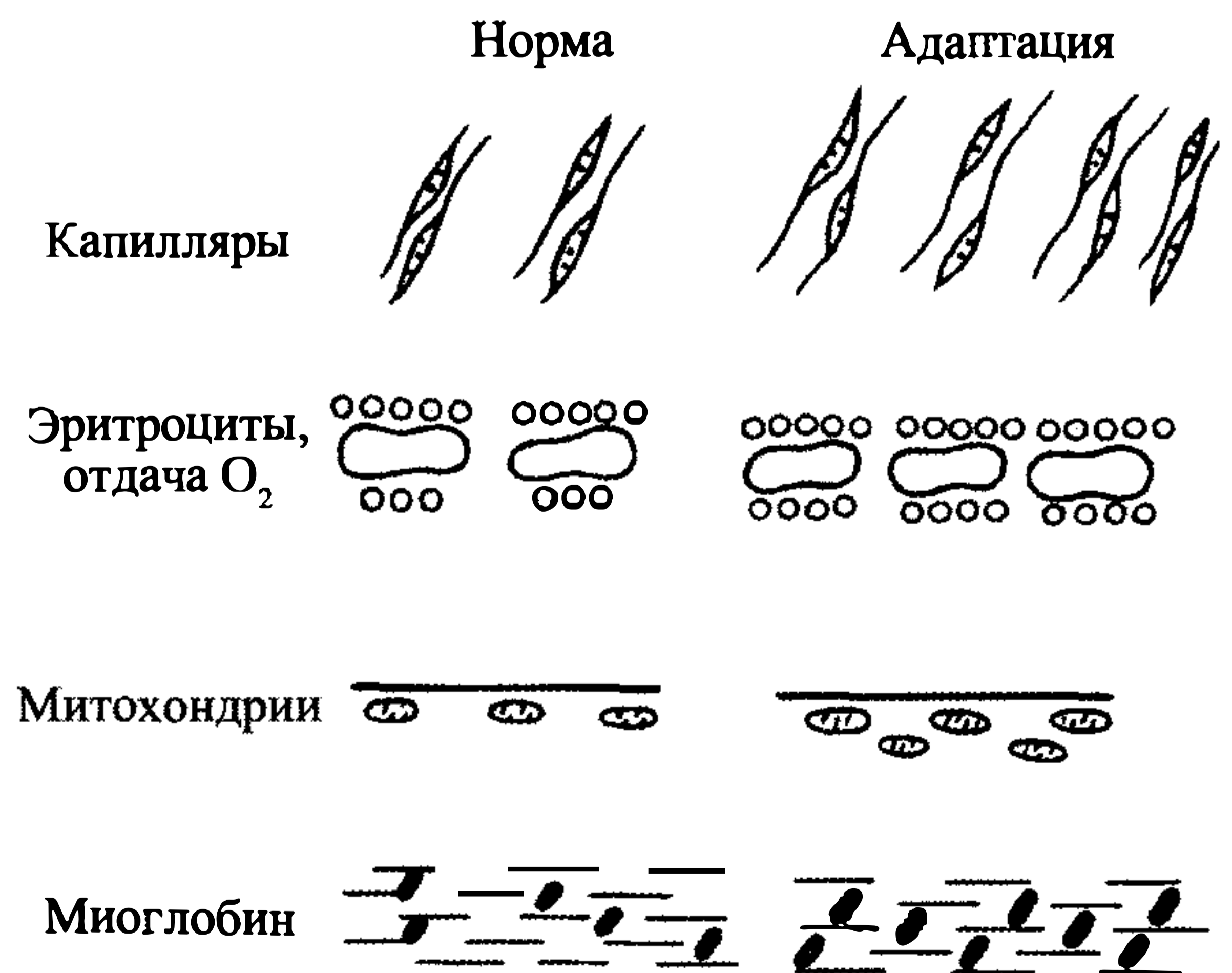


Рис. 45. Тканевые механизмы адаптации к гипоксии

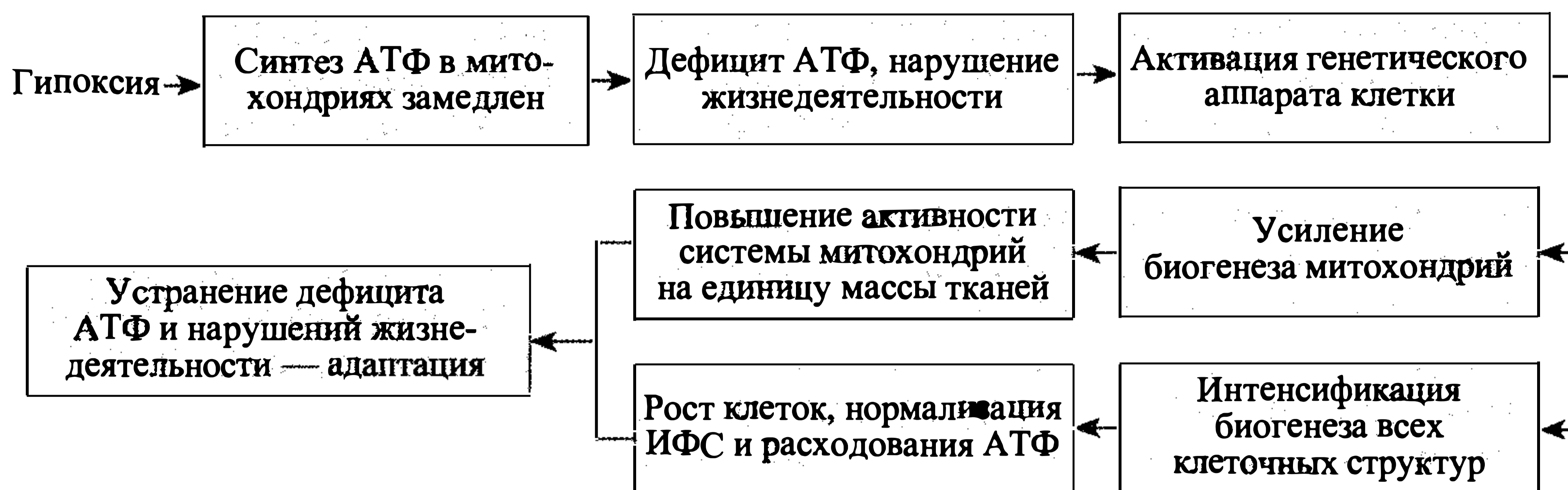


Схема 17. Механизм адаптации к гипоксии (по Ф.З. Меерсон, 1978)

для генетического аппарата клетки, активация которого обуславливает активацию синтетических процессов в митохондриях и увеличение количества дыхательных ферментов (дыхательных цепей; схема 17).

Гипертрофия дыхательных мышц и миокарда обеспечивается усилением кровоснабжения этих органов за счет образования новых капилляров под действием факторов роста — тромбоцитарного и эндотелиального. Увеличивается масса легочных альвеол. В мышцах повышается уровень миоглобина, который является дополнительной кислородной емкостью и обладает антиоксидантной активностью.

Аналогичный процесс гипертрофии наблюдается в системах регуляции — в корковом веществе надпочечников, гипоталамусе и даже нейронах дыхательного центра.

Метаболические приспособительные реакции. Интенсификация бескислородного образования энергии посредством гликолиза происходит при гипоксии благодаря активации его ферментов продуктами распада АТФ.

Наблюдается активация гексозомонофосфатного шунта как пути выработки энергии в виде соединений, восстанавливающих НАДФ до НАДФН-Н⁺ (донаторов Н⁺). Кроме того, синтезируются пентозы, необходимые для синтетических и репаративных процессов (биосинтез нуклеиновых кислот, нуклеотидов, стероидов, жирных кислот), а также гипертрофии органов.

Происходит усиление глюконеогенеза (образование глюкозы из неуглеводных предшественников) вследствие активации коркового вещества надпочечников и синтеза глюкокортикоидов.

Увеличивается выработка ферментов антиоксидантной защиты (каталазы, пероксидазы, супероксиддисмутазы), простагландинов (обладающих вазоактивными свойствами), а также цитохрома P₄₅₀.

Повышается экспрессия NOS, что приводит к дополнительному образованию NO, который является не только вазоактивным веществом, но и регулятором многих функций (клеточной активности, кооперации клеток крови, гемостаза и др.).

Важную роль в осуществлении приспособления к гипоксии, в развитии механизмов как экстренной, так и продолжительной адаптации играют кислородочувствительный протеиновый комплекс с функцией транскрипционной активности — гипоксия-индуцибельный фактор (ГИФ, hypoxia-inducible factor, HIF), а также металлотранскрипционный фактор (МТФ, metal transcription factor, MTF). ГИФ является основным транскрипционным регулятором генов, отвечающих за

реакцию млекопитающих на дефицит кислорода (см. схему 17). Он обеспечивает быстрый и адекватный ответ на гипоксию посредством привлечения генов, регулирующих митохондриальный энергетический метаболизм, вазомоторный контроль, процессы эритропоэза, ангиогенеза, гипертрофию и гиперплазию клеток и даже процесс апоптоза. Под контролем ГИФ находится синтез катехоламинов, NOS, эритропоэтина, эндотелина-1, ангиотензина II, факторов неспецифической и специфической защиты от инфекции и т. п.

Следовательно, если при длительной гипоксии гиперфункция систем транспорта кислорода является недостаточной, то изменения на тканевом и метаболическом уровнях завершают приспособительный процесс.

Из всех видов гипоксии гипоксическая гипоксия как таковая наблюдается у людей в условиях высокогорья и в эксперименте. В клинике преобладают другие виды. Естественно, что соотношение описанных приспособительных реакций будет разным. Так, в случае дыхательной или сердечной недостаточности возможности приспособления в системе внешнего дыхания или кровообращения ограничиваются. При тканевой гипоксии неэффективны приспособительные механизмы в системе транспорта кислорода.

Адаптация

Приведенные выше приспособительные метаболические и тканевые изменения способны обеспечить не только выживание, но и возможность активного физического и умственного труда в условиях длительной умеренной гипоксии. А это уже адаптация — экономное, устойчивое, длительное приспособление. Для анализа этих явлений изучают условия жизни жителей высокогорных районов, горных и ныряющих животных, а также экспериментальных животных, приспособившихся к гипоксии на протяжении нескольких поколений. Активация гипоталамо-гипофизарной системы и коркового вещества надпочечников играет важную роль.

Следует отметить еще некоторые важные положительные изменения, происходящие в процессе адаптации к гипоксии: повышение иммунитета, устойчивости к инфекции, радиации, инфаркту миокарда, стрессу, т. е. повышение *общей неспецифической резистентности организма*. Именно поэтому умеренную гипоксию, которая способствует повышению устойчивости тканей к гипоксии, используют тогда, когда необходимо стимулировать резистентность организма (спортивные тренировки, лечение хронических болезней и др.).

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ГИПОКСИИ

При истощении или недостаточности приспособительных механизмов патогенез гипоксии вступает во вторую стадию — стадию декомпенсации и развиваются патологические нарушения, характерные для гипоксии.

Нарушения на молекулярном (метаболическом) уровне. Ведущим звеном их патогенеза является *замедление энергообразования*. Синтез АТФ тормозится в результате снижения pO_2 в крови, повреждения мембран и ферментативных систем митохондрий. В случае *разобщения окисления и фосфорилирования* поток электронов уже не генерирует синтез АТФ, повреждаются пути транспорта АТФ из митохонд-

рий в места ее использования. При этом часто предшествует повреждению систем образования АТФ, что объясняет возможность развития гипоксии на фоне достаточно высокого уровня адениннуклеотидов. Способность тканей к потреблению АТФ также снижается вследствие ослабления активности АТФаз. Таким образом, дефицит кислорода приводит к *энергетическому голоданию* тканей, которое лежит в основе большинства нарушений при гипоксии.

В результате энергодефицита нарушаются метаболические энергозависимые процессы: замедляется синтез белков, гормонов, РНК, ДНК, фосфолипидов, а также нейромедиаторов. Вследствие нарушения функции энергозависимых мембранных ионных каналов и насосов изменяется баланс электролитов, уменьшается количество внутриклеточного калия, нарушается кальциевый гомеостаз. Накопление в цитозоле свободных ионов кальция и нарушение их выведения из клеток (в результате дефицита АТФ, снижения трансмембранного потенциала) — одно из ведущих звеньев гипоксического повреждения (*кальциевое повреждение*) клеток.

Нарушение окислительно-восстановительных реакций приводит к *накоплению продуктов неполного окисления*, многие из которых токсичны. Промежуточные продукты обмена липидов (ацетон, ацетоуксусная и β -гидроксимасляная кислоты) являются мембранотоксичными. Повышается уровень малонового диальдегида — продукта распада пероксидов жирных кислот. В печени и мышцах уменьшается количество гликогена, а глюкоза до конца не окисляется. Лактат, пируват и другие недоокисленные продукты могут изменять КОС в сторону *метаболического ацидоза*, который служит дополнительным фактором повреждения клеток посредством ингибирования ферментов тканевого дыхания, усиления гидролитического эффекта фосфолипаз, активации ПОЛ, повреждения мембран (*ацидотическое повреждение*). Усиление катаболизма белков и стимуляция почечного аммониегенеза при ацидозе приводят к накоплению в крови аммония, нейтрализация которого частично происходит посредством связывания с α -кетоглутаровой кислотой, что извлекает α -кетоглутарат из цикла Кребса и также нарушает энергообразование.

Особо следует отметить *активацию ПОЛ* при гипоксии. Причиной образования активных форм кислорода и активации свободнорадикального окисления в условиях гипоксии служит торможение транспорта электронов по дыхательной цепи. Если возникают проблемы с дыхательными ферментами, именно активация образования радикалов разгружает дыхательную цепь от электронов. Появление продуктов ПОЛ — важный механизм гипоксического повреждения. Окисляются мембранные липиды, гемоглобин превращается в метгемоглобин. Нейтрализация продуктов ПОЛ реализуется средствами естественной антиоксидантной защиты, которая при гипоксии, учитывая ослабление активности глутатионредуктазы, также нарушается. Принимая во внимание тот факт, что на начальных этапах гипоксии проницаемость мембран для кислорода повышается, может возникнуть ситуация “относительной гипероксии”, когда утилизация кислорода меньше, чем его поступление. Следовательно, к гипоксическому повреждению присоединяется *пероксидное повреждение*.

Нарушения на клеточном уровне проявляются повреждением энергозависимых клеточных функций. Поскольку потребителем АТФ служат *мембранные АТФазы*, то нарушение их функций — существенное звено патогенеза гипоксического по-

вреждения. Мембранозависимые ферментативные белки и рецепторы после временного усиления активности по мере дальнейшего развития гипоксии ингибируются или инактивируются (вследствие активации ПОЛ, ацидоза, гидролиза мембранных липидов и фосфолипидов эндогенными, в том числе лизосомальными, липазами и фосфолипазами). Энергодефицит оказывает повреждающее действие на функцию и структуру мембран вследствие нарушения ионных насосов, дефосфорилирования мембранных соединений, активации фосфолипаз и протеиназ. Изменяется текучесть как важное физико-химическое свойство мембран. Перераспределение натрия приводит к набуханию клеток (при электронно-микроскопическом исследовании определяются разрывы и фрагментация мембран, аномальные каналы в липидном бислое). Сравнивая метаболические и мембранные механизмы гипоксического повреждения клеток, ученые пришли к выводу, что повреждение мембран является первоначальным.

Среди клеточных органелл при гипоксии наибольшего внимания заслуживают *митохондрии*. Избыточное накопление в них ионов кальция приводит к разобщению процессов дыхания и фосфорилирования. При микроскопии определяется повреждение митохондрий в виде набухания, вакуолизации и деградации (разрушение и частичная редукция крист). Структурные нарушения в *ядре* проявляются гиперхроматозом и разрушением. В случае повреждения мембран *лизосом* происходит выход активных протеолитических ферментов в цитозоль, разрушительное действие которых усиливается на фоне ацидоза. Тормозится деление клеток, ослабляются регенеративные процессы. Дефицит энергии и избыток Ca^{2+} вызывают апоптоз и некроз клеток.

Нарушение в органах и физиологических системах. В условиях гипоксии повреждения отдельных органов и систем зависят от их чувствительности к гипоксии, которая обусловлена: 1) интенсивностью обмена веществ, т. е. потребностью тканей в кислороде; 2) мощностью гликолитической системы, т. е. способностью вырабатывать энергию без участия кислорода; 3) запасами энергии в виде макроэргических соединений; 4) потенциальной возможностью генетического аппарата обеспечивать гипертрофию и пластическое закрепление гиперфункции.

С учетом этого наибольшему влиянию подвергается *нервная система*. Поскольку процессы внутреннего торможения являются более энергозависимыми, то первыми развиваются нарушения психической (высшей нервной) деятельности и эмоциональные расстройства (эйфория). При длительной гипоксии нарушаются рефлекторная деятельность, регуляция дыхания и кровообращения. Помрачение сознания и судороги относятся к угрожающим симптомам тяжелого течения кислородного голодания.

Нарушения возбудимости, проводимости и сократимости *миокарда* клинически проявляются аритмией, причем сократительные элементы более устойчивы, чем проводящая система сердца. Кальциевым и пероксидным механизмам принадлежит ведущая роль в этих нарушениях. Сердечная недостаточность и ослабление тонуса сосудов обуславливают общие нарушения кровообращения, которые значительно осложняют течение гипоксии, какой бы ни была первопричина.

Нарушение *легочной вентиляции* при гипоксии сопровождается изменением ритма дыхания, которое приобретает характер периодического дыхания Чейна—Стокса. При хронической гипоксии в результате застойных явлений в легких утолщается альвеолярно-капиллярная мембрана, ухудшается диффузия газов.

При всех видах хронической гипоксии снижается секреторная активность *желудка, кишечника и поджелудочной железы*. Наблюдается угнетение двигательной функции пищеварительного канала. В *печени* нарушаются система микросомального окисления, детоксикация эндогенных метаболитов и лекарственных средств, тормозятся синтетические процессы.

Начальная полиурия сменяется нарушением функций *почек*.

При тяжелом течении гипоксии снижается температура тела в результате ослабления обмена веществ и *нарушения терморегуляции*.

В корковом веществе *надпочечников* первичная активация их функций сменяется истощением.

Угнетается *иммунологическая реактивность*, нарушается *система гемостаза*.

Более глубокий анализ описанных выше изменений позволяет сделать вывод, что при гипоксии одни и те же механизмы, с одной стороны, являются патологическими, с другой — могут быть оценены как приспособительные. Так, торможение нервной системы относится к охранительным процессам (повышается концентрация ГАМК), поскольку ослабляет ее чувствительность к дальнейшему развитию кислородного голодания. Снижение температуры тела и обмена веществ может быть оценено так же. Даже периодическое дыхание Чейна—Стокса (периодическая задержка CO_2 в период апноэ) является механизмом приспособления, поскольку таким образом поддерживается тонус дыхательного центра. Кроме того, определенный защитный эффект дают умеренный ацидоз и активация ПОЛ: первый угнетает активность фосфолипаз, усиливает в мембранах активность Ca^{2+} -АТФазы, активизирует окисление сукцината, а продукты ПОЛ вначале повышают проницаемость мембран, облегчают работу мембранных белков. Повреждение и защита при гипоксии тесно связаны.

Чувствительность к гипоксии. В эволюции чувствительность к гипоксии усиливается и вместе с тем формируются более сложные приспособительные механизмы. Новорожденные (люди и животные) по сравнению со взрослыми особями более устойчивы к гипоксии благодаря наличию фетального гемоглобина и изоформ ферментов.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГИПОКСИИ

Лекарственные средства, компенсирующие гипоксическое повреждение, получили название *антигипоксантов*.

Заместительная терапия заключается в добавлении кислорода в тех случаях, когда его утилизация не нарушена (ингаляционный, пероральный путь введения). При некоторых болезнях используют кислород под повышенным давлением (гипербарическая оксигенация), что создает запасы кислорода, физически растворенного в крови и тканях. Это бывает полезным в случае отравления СО и барбитуратами, при врожденных пороках сердца. Тем не менее, когда утилизация кислорода нарушена, искусственная оксигенация может быть опасной и приводить к образованию активных форм кислорода, стимуляции ПОЛ (“кислородный парадокс”). Кроме того, в таких условиях нарушается кальциевый гомеостаз, повышается проницаемость плазматических мембран для Ca^{2+} , усиливается транспорт его из внеклеточной жидкости в клетку и дальше в митохондрии (“кальциевый парадокс”). Это суживает показания к оксигенотерапии, поскольку гипокси-

ческие повреждения становятся необратимыми именно в то время, когда снабжение кислорода искусственно усилено.

Для устранения гипоксии эффективно применение антиоксидантов — соединений, которые содержат лабильные атомы водорода, несущие неспаренный электрон. При взаимодействии с активными кислородными радикалами и липидными пероксидами они их нейтрализуют. К природным антиоксидантам относятся витамины С, Е, А, Р и липоевая кислота, очень важным антиоксидантом является глутатион, содержащий в своем составе свободную сульфгидрильную группу, и связанные с ним микроэлемент селен и аминокислота цистеин. Разрабатывают искусственные антиоксиданты. Назначают стимуляторы гликолиза (панангин), а также блокаторы кальциевых каналов.

Кроме того, устранению гипоксии способствует активация системы микросомального окисления в печени аргинином. Глюкокортикоиды стабилизируют мембраны лизосом, активируют некоторые ферменты дыхательной цепи.

Следует отметить, что антигипоксанты не оказывают узконаправленного действия. Они также являются адаптогенами, и наоборот, различные адаптогены повышают устойчивость к гипоксии.

Тем не менее на практике использование антигипоксантов сопровождается непредвиденными трудностями, обусловленными очень широкими колебаниями чувствительности к гипоксии. В зависимости от индивидуальной чувствительности медикаментозный эффект может быть различным или даже прямо противоположным (антиоксидант становится прооксидантом). Эффект лекарственных средств зависит от вида и стадии гипоксии (именно в стадии декомпенсации эффект может отсутствовать). Кроме того, в результате нарушения микросомального окисления в печени изменяется фармакодинамика лекарственных средств. Поэтому в клинической практике основное значение имеет лечение болезни, вызвавшей гипоксию, а не применение так называемых антигипоксантов.

Чувствительность организма к дефициту кислорода можно уменьшить посредством моделирования некоторых состояний, которые сопровождаются торможением ЦНС и замедлением обмена веществ (наркоз, гипотермия).

Тренировка в условиях барокамеры или высокогорья способствует повышению устойчивости к гипоксии и более широкому развитию приспособительных реакций (активация антиоксидантных систем, высвобождение эндотелиального NO). Заслуга в разработке метода ступенчатой акклиматизации к высокогорному климату принадлежит Н.Н. Сиротину.

Как бы это ни было парадоксально, гипоксия применяется в качестве нефармакологического терапевтического и профилактического средства: акклиматизация в горах, в условиях барокамеры, так называемое обратное дыхание (дыхание воздухом в ограниченном пространстве). Тренировка в условиях умеренной гипоксии повышает устойчивость организма не только к ней, но и ко многим другим неблагоприятным факторам — физической нагрузке, изменениям температуры окружающей среды, инфекции, отравлению, ионизирующему излучению и т. п. Дыхательные методики, направленные на снижение интенсивности вентиляции и задержку дыхания, используют при лечении хронических заболеваний, в патогенезе которых есть фактор гипоксии (бронхиальная астма). Умеренная гипоксия защищает ткани от лучевого поражения, поскольку радиочувствительность клеток зависит от содержания кислорода в тканях.

Часть четвертая

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

Глава XXIII

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМЕ КРОВИ

Патологические изменения могут возникать в любой составляющей системы крови: в кроветворных органах, крови, которая циркулирует или депонирована в сосудах, органах и тканях, где кровь разрушается, а также в скоплениях лимфоидной ткани, расположенных в некровотворных органах. Эти составляющие тесно взаимосвязаны, вследствие чего патологический процесс, как правило, не бывает строго изолированным, и на него реагирует система крови в целом, хотя проявления реакции со стороны отдельных ее компонентов бывают разными.

Основными признаками нарушений в системе крови являются изменения:

- общего объема крови;
- количества, структуры и функций клеток крови (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов) вследствие патологии кроветворения или кроверазрушения (см. схему нормального кроветворения; рис. I, см. цвет. вкл.);
- гемостаза;
- биохимических показателей и физико-химических свойств крови.

Эти изменения возникают под влиянием действия патогенных факторов на саму систему крови, при нарушении ее нейрогуморальной регуляции, а также вследствие поражения других систем и органов.

Так, интенсивная продукция эритроцитов, обеспечивающих дыхательную функцию крови в качестве переносчиков кислорода и углекислого газа, является компенсаторной реакцией системы крови на гипоксию. Во время инфекционной болезни усиливается лейкопоз с дальнейшим увеличением в крови количества лейкоцитов, принимающих участие в защитных, в том числе и иммунных, реакциях организма. При повреждении сосудов прежде всего активируется свертывающая система крови; баланс свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем обеспечивает гемостаз.

Патология системы крови может проявляться в виде как самостоятельных болезней (например, болезнь Аддисона—Бирмера, лимфобластный лейкоз, гемофилия), так и гематологических синдромов, которые сопровождают заболевания других органов и систем (например, эритроцитоз при некоторых врожденных пороках сердца, нейтрофильный лейкоцитоз при пневмонии).

Часто наблюдаются такие болезни системы крови, как опухоли (гемобласты), аутоиммунная патология, наследственные нарушения, угнетение кроветворения (гипопластические состояния). Это обусловлено тем, что гемопоэтической ткани, входящей в систему крови, свойственна высокая митотическая активность, с чем связана повышенная чувствительность ее к повреждающему действию различных факторов: мутагенов (вирусы, химические вещества, ионизирующее излучение), лекарственных средств, оказывающих влияние на обмен веществ или угнетающих деление клеток, дефицита пластических материалов (белки, железо), витаминов (цианокобаламин, фолиевая кислота).

НАРУШЕНИЕ ОБЩЕГО ОБЪЕМА КРОВИ

Классификация. Согласно Броуди и Раунтри (1853), нарушения объема крови проявляются *гиповолемией* или *гиперволемией* — уменьшением или увеличением объема крови по сравнению с нормой (*нормоволемией*), которая составляет 6—8 %, или около 1/14 массы тела взрослого человека (у новорожденного — 1/7). В свою очередь *нормо-*, *гипо-* и *гиперволемия* подразделяют на *нормоцитемическую (простую)*, *полицитемическую* и *олигоцитемическую* в зависимости от того, сохраняется ли при этом нормальное соотношение плазмы и клеток.

Показателем объемного соотношения является *гематокритное число (гематокрит)*, которое определяет содержание клеток крови (преимущественно эритроцитов) в общем объеме крови (норма для женщин — 0,36—0,46 л/л по Международной системе физических единиц (СИ), или объемная часть 36—46 %; для мужчин — 0,4—0,52 л/л).

Этиология. *Гиповолемия нормоцитемическая* (уменьшение объема крови без изменения гематокритного числа) возникает сразу после острой кровопотери и сохраняется до тех пор, пока жидкость не перейдет из тканей в кровь.

Гиповолемия олигоцитемическая (уменьшение объема крови с преимущественным уменьшением в ней клеток — эритроцитов) наблюдается при острой кровопотере в тех случаях, если поступление тканевой жидкости в кровеносное русло превышает поступление эритроцитов.

Гиповолемия полицитемическая (уменьшение объема крови в результате уменьшения объема плазмы при относительном увеличении содержания эритроцитов) развивается при обезвоживании организма (понос, рвота, усиленное потоотделение, гипервентиляция, плазморрагия при больших ожогах), при повышении проницаемости сосудистой стенки для белков, что обуславливает уменьшение ОЦК за счет выхода жидкости в ткани.

Гиперволемия нормоцитемическая (увеличение объема крови при сохранении нормального соотношения эритроцитов и плазмы крови) возникает сразу после переливания большого количества крови. Тем не менее вскоре жидкость выходит из кровеносного русла в ткани, а эритроциты остаются, что вызывает сгущение

крови. Нормоцитемическая гиперволемиа при острой гипоксии и чрезмерной физической нагрузке обусловлена поступлением в общий кровоток крови из депо.

Гиперволемиа олигоцитемическая (увеличение объема крови за счет плазмы) развивается при введении кровезаменителей, плазмы, задержке воды в организме вследствие гиперпродукции вазопрессина (АДГ), при гиперальдостеронизме, болезнях почек.

Гиперволемиа полицитемическая (увеличение объема крови за счет увеличения количества эритроцитов) наблюдается в случае снижения атмосферного давления, а также при различных болезнях, связанных с кислородным голоданием (пороки сердца, хронические болезни легких), и рассматривается как компенсаторное явление. При миелопролиферативной болезни — истинной полицитемии, или болезни Вакеза, полицитемическая гиперволемиа развивается в результате опухолевого разрастания клеток эритроцитарного ряда костного мозга.

Нормоволемиа олигоцитемическая возникает при анемии вследствие потери крови (объем крови нормализовался за счет тканевой жидкости, а количество эритроцитов еще не восстановлено), гемолиза эритроцитов, нарушения гемопоэза.

Нормоволемиа полицитемическая наблюдается во время переливания небольшого количества эритроцитарной массы, при эритроцитозе в случае хронической гипоксии.

Патогенез. *Гиповолемиа* сопровождается нарушением основных функций крови: транспортной и связанных с ней дыхательной, трофической, экскреторной, регуляторной (гуморальная регуляция, терморегуляция), а также защитной. При этом уменьшение ОЦК вызывает органо- и микроциркуляторные нарушения, микротромбоз (при полицитемической форме), гипоксию (особенно при олигоцитемической форме).

Гиперволемиа обуславливает повышение нагрузки на сердце вследствие увеличения объема крови. Одновременный рост гематокритного числа (полицитемическая гиперволемиа) вызывает повышение вязкости крови и усиление тромбообразования, которое приводит к нарушению кровообращения в органах.

В патогенезе нарушений при *олигоцитемической нормоволемии* основную роль играют ослабление дыхательной функции крови и развитие гипоксии.

Кровопотеря

Кровопотеря — патологический процесс, который возникает в результате кровотечения (геморрагии) и характеризуется сложным комплексом нарушений и компенсаторных реакций организма в ответ на уменьшение ОЦК и гипоксию, обусловленную ослаблением дыхательной функции крови.

Этиология. К этиологическим факторам, вызывающим кровотечение, относятся:

- нарушение целостности сосудов при ранении (травма) или поражении патологическим процессом (опухоль, туберкулез);
- повреждение сосудистой стенки (острая лучевая болезнь);
- снижение свертывания крови (гемофилия, тромбоцитопения).

Патогенез. Выделяют три стадии кровопотери: *начальную, компенсаторную и терминальную.*

Начальная стадия, возникающая в первые часы после кровопотери, когда компенсаторные реакции организма еще не могут обеспечить гомеостаз, характеризуется уменьшением ОЦК (нормоцитемическая гиповолемия), ударного и минутного объема сердца, снижением артериального давления, гипоксией, преимущественно циркуляторного типа.

При значительной кровопотере (25—40 % ОЦК) может развиваться *геморрагический (постгеморрагический) шок*, в патогенезе которого основным звеном являются гемодинамические нарушения в результате быстрого снижения ОЦК (первичный гиповолемический шок).

Компенсаторная стадия обусловлена комплексом защитно-приспособительных реакций, направленных на восстановление объема и состава крови, нормализацию гемодинамики и кислородного обеспечения организма. Длится эта стадия от нескольких часов до нескольких недель в зависимости от объема утраченной крови и реактивности организма.

Срочные (экстренные) механизмы компенсации:

- спазм кровеносных сосудов, развивающийся в результате активации симпатoadреналовой системы и действия катехоламинов, что приводит к повышению сопротивления кровотока в сосудах внутренних органов (за исключением головного мозга и сердца) и кожи, выхода крови из депо в кровеносное русло, вследствие чего повышается артериальное давление и улучшается кровоснабжение жизненно важных органов;
- рефлекторное ускорение и усиление сокращений сердца;
- задержка воды в организме вследствие стимуляции секреции вазопрессина и активации РААС;
- поступление межтканевой жидкости в сосуды;
- рефлекторное ускорение и углубление дыхания, способствующее устранению дефицита кислорода в организме;
- увеличение способности гемоглобина отдавать кислород тканям (усиление диссоциации оксигемоглобина при ацидозе);
- повышение свертывания крови с тромбообразованием, приводящие к остановке кровотечения.

Несрочные (длительные) механизмы компенсации проявляются в более поздние сроки в виде усиленного кроветворения и восстановления белкового состава крови. На протяжении 5 суток увеличивается количество ретикулоцитов в крови, что связано с повышением гемопоэтической активности костного мозга в результате интенсивной продукции эритропоэтина (ЭП)¹ и внутреннего фактора Кастла. Белковый состав крови нормализуется, начиная с 10-го дня после кровопотери, благодаря увеличению синтеза белков в печени.

¹ Эритропоэтин — основной регулятор эритропоэза. Это гликопротеид, вырабатываемый в постнатальный период преимущественно в интерстициальных клетках почек, в незначительном количестве — в печени, макрофагах, аденогипофизе, у плода при патологии почек — в печени и селезенке. Стимуляторами продукции ЭП являются уменьшение содержания кислорода в почечной ткани, повышение уровня молочной кислоты и оксида углерода, влияние андрогенов. ЭП индуцирует пролиферацию и эритроидную дифференцировку эритропоэтинчувствительных клеток костного мозга, тормозит их апоптоз.

Количественные изменения эритроцитов — это увеличение (*эритроцитоз*) и уменьшение (*эритропения, анемия*) содержания эритроцитов в единице объема крови по сравнению с нормой.

Качественные изменения эритроцитов характеризуются:

- увеличением или уменьшением в крови количества *регенеративных форм эритроцитов (клетки физиологической регенерации)*, в норме входящих в ее состав (*ретикулоциты*¹, *полихроматофильные эритроциты*²), а также появлением незрелых клеток эритроцитарного ряда, которые в норме содержатся лишь в костном мозге, — *ацидофильных, полихроматофильных нормобластов* (рис. II, см. цвет. вкл.);

- наличием *клеток патологической регенерации эритроцитов* (при мегалобластном эритропоэзе) в костном мозге и крови, к которым относятся *базофильные, полихроматофильные, ацидофильные мегалобласты и мегалоциты* (см. рис. II, цвет. вкл.);

- *дегенеративными изменениями эритроцитов (дегенеративные формы)*, к которым относятся *анизоцитоз, пойкилоцитоз, изменение окраски эритроцитов, патологические включения* (см. рис. II, цвет. вкл.).

Анизоцитоз — изменение размеров эритроцитов по сравнению с нормальными клетками (средний диаметр *нормоцита* составляет около 7,2 мкм) — характеризуется наличием *микроцитов* (диаметр менее 6,5 мкм), *макроцитов* (диаметр более 8 мкм) и *мегалоцитов* (диаметр более 9 мкм).

Пойкилоцитоз — изменение формы эритроцитов, когда в мазке крови определяются эритроциты грушевидные, удлинённые, серповидные (*дрепаноциты*), овальные (*овалоциты*), сферические (*сфероциты*), шистоциты (*фрагментированные*), стоматоциты (*ротовидные*) и др.

Изменение окраски эритроцитов в зависимости от содержания в них гемоглобина:

- *гиперхромия* — преобладание в мазке крови интенсивно окрашенных гиперхромных эритроцитов;

- *гипохромия* — преимущественное содержание бледно окрашенных эритроцитов и *анулоцитов* (в виде кольца окрашена лишь периферическая часть эритроцита, где находится гемоглобин, а в центре имеется неокрашенное просветление);

- *анизохромия* — значительное отличие в окраске эритроцитов.

Патологические включения в эритроцитах:

- *тельца Жолли* — образования размером 1—2 мкм, которые являются остатком ядра, преимущественно частью мегалобласта;

- *кольца Кебота* — остатки ядерной оболочки в виде кольца, восьмерки;

- *базофильная зернистость* — гранулы в эритроцитах (преципитаты рибосом) синего цвета, которые определяются после окраски мазка по Романовскому и свидетельствуют о токсическом повреждении костного мозга;

¹В норме содержание ретикулоцитов — незрелых предшественников эритроцитов — составляет 0,2—2 общего количества эритроцитов; определяются после суправитального окрашивания мазка крови бриллианткрезилблау в виде безъядерных клеток сине-зеленого цвета с синей зернистостью (комплекс рибосом с мРНК) и низким содержанием гемоглобина.

²Полихроматофильные эритроциты — эквиваленты ретикулоцитов; определяются в виде безъядерных клеток сиреневого цвета (воспринимают кислые и щелочные красители) после окрашивания мазка по Романовскому.

— *тельца Паппенгейма* — гранулы трехвалентного железа темно-голубого цвета в сидеробластах и сидероцитах;

— *тельца Гейнца—Эрлиха* — синие преципитаты гемоглобина (определяются при суправитальном окрашивании), количество которых превышает четыре при наследственной ферменто- и гемоглобинопатии с нарушением антиоксидантных свойств эритроцитов, и др.

Этиология. *Количественные изменения* эритроцитов могут быть обусловлены:

- усилением или ослаблением эритропоэза в костном мозге;
- интенсивным разрушением эритроцитов (эритродиерез);
- уменьшением количества эритроцитов при нарушении целостности сосудов (кровопотеря);
- перераспределением эритроцитов в кровеносном русле.

Качественные изменения эритроцитов возникают в результате:

- нарушения созревания эритроцитов в костном мозге или повышения проницаемости костномозгового барьера, после чего увеличивается поступление в кровь незрелых клеток эритроцитарного ряда с низким содержанием гемоглобина (*регенеративных форм эритроцитов*);

- изменения типа кроветворения в костном мозге с эритробластического на мегалобластический, когда в нем и крови появляются *клетки патологической регенерации* эритроцитарного ростка;

- приобретенных и наследственных нарушений обмена веществ, состава и структуры эритроцитов, в том числе синтеза гемоглобина (угнетение продукции или синтез аномального гемоглобина), что обуславливает появление в крови *дегенеративных форм* эритроцитов.

Эритроцитоз

Эритроцитоз — увеличение в крови количества эритроцитов свыше 6 T/l ($6,0 \cdot 10^{12} / \text{l}$), гемоглобина — более $10,85 \text{ ммоль/l}$ (175 г/l), гематокритного числа — более $0,52$.

Классификация. По этиологии выделяют эритроцитоз приобретенный и наследственный.

По механизму возникновения эритроцитоз подразделяют на:

- абсолютный (истинный), обусловленный усилением эритропоэза в костном мозге и увеличением массы циркулирующих эритроцитов (в норме — $28\text{—}36 \text{ мл/кг}$).

Абсолютный эритроцитоз в свою очередь подразделяют на первичный (в виде самостоятельных болезней) и вторичный (симптоматический), а последний — на физиологический (компенсаторный) и патологический;

- *относительный (ложный)* — перераспределительный и гемоконцентрационный.

При относительном эритроцитозе увеличение количества эритроцитов в единице объема крови является результатом уменьшения объема плазмы или выхода эритроцитов из депо и поэтому не сопровождается увеличением количества ретикулоцитов в крови.

Этиология. Причиной *первичного абсолютного эритроцитоза*, как правило, служит наследственное, генетически детерминированное усиление эритропоэза. Такой эритроцитоз может быть вызван генетически обусловленным дефицитом в

эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата (регулятор оксигенации и дезоксигенации гемоглобина). При этом повышается сродство гемоглобина к кислороду и уменьшается передача его тканям. Развивается тканевая гипоксия, стимулируется продукция эритропоэтина, под влиянием которого усиливается эритропоэз.

Известен *родственный эритроцитоз* с доброкачественным течением и доминантным или рецессивным наследованием.

Причинами *вторичного абсолютного (приобретенного) эритроцитоза*, возникающего при усилении эритропоэза вследствие повышенной продукции эритропоэтина преимущественно в почках, являются:

- гипоксическая, респираторная, циркуляторная, гемическая гипоксия при горной болезни, хронических болезнях органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, мет- и карбоксигемоглобинемии;
- локальная гипоксия почек вследствие их ишемии (гидронефроз, поликистоз почек, стеноз почечных артерий);
- гиперпродукция эритропоэтина некоторыми опухолями (гипернефрома, рак печени, фибромиома матки, гемангиобластома мозжечка);
- возбуждение симпатического отдела нервной системы, гиперфункция некоторых эндокринных желез¹ (щитовидной, надпочечников и др.).

Кроме того, возможна опухолевая трансформация эритроидных клеток с усилением их пролиферации, не зависящей от эритропоэтина (при болезни Вакеза).

Болезнь Вакеза (истинная полицитемия) относится к миелопролиферативным болезням с одновременным увеличением количества эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов, что связано с опухолевым поражением клетки — предшественника миелопоэза, но с преобладающей дифференциацией в эритроидном направлении.

Относительный эритроцитоз возникает под действием причинных факторов, обуславливающих обезвоживание организма или выход воды из крови в ткани, а также выход крови из депо при острой гипоксии, когда наблюдается полицитемическая гиперволемия.

Патогенез. При *абсолютном эритроцитозе* интенсивная продукция эритропоэтина приводит к усилению эритропоэза с дальнейшим увеличением в крови количества циркулирующих эритроцитов, уровня гемоглобина, гематокритного числа. При этом наблюдается увеличение ОЦК (полицитемическая гиперволемия), повышение вязкости крови, замедление скорости кровотока, нарушение функции сердечно-сосудистой системы. Повышается артериальное давление, наблюдаются полнокровие внутренних органов, гиперемия кожи и слизистых оболочек, усиливается тромбообразование, иногда развивается ДВС-синдром, нарушается микроциркуляция.

В случае *приобретенного абсолютного эритроцитоза* в условиях гипоксии изменения в крови часто носят компенсаторный характер, способствуют улучшению снабжения тканей кислородом. С прекращением действия этиологического фактора количество эритроцитов и уровень гемоглобина нормализуются. Однако эритроцитоз, возникающий вследствие опухолевой пролиферации клеток эритроцитарного ряда, не имеет компенсаторного значения.

¹Катехоламины, андрогены, кортикотропин, тиреоидные гормоны, глюкокортикоиды, продуцируемые эндокринными железами, усиливают утилизацию кислорода, что вызывает развитие гипоксии и образование ЭП в почках.

Анемия

Анемия (от греч. *αναμία*) — гематологический синдром или самостоятельная болезнь, для которой характерно снижение уровня гемоглобина в крови по сравнению с нормальными показателями, часто с уменьшением количества эритроцитов и их качественными изменениями.

Классификация анемии приведена в табл. 17.

Таблица 17. Классификация анемии

Показатель, положенный в основу классификации	Вид анемии
Этиология	Наследственная Приобретенная (иммунная, радиационная, алиментарная, медикаментозная, инфекционная и др.)
Патогенез	Анемия вследствие кровопотери (постгеморрагическая) Анемия вследствие повышенного кроверазрушения (гемолитическая) Анемия вследствие нарушения эритропоэза
Тип кроветворения	Анемия с эритробластическим типом эритропоэза (эритробластическая) Анемия с мегалобластическим типом эритропоэза (мегалобластическая)
Способность костного мозга к регенерации	Регенераторная Гиперрегенераторная Гипо-, арегенераторная
Цветовой показатель (ЦП)	Нормохромная (ЦП — 0,85—1,15) Гипохромная (ЦП < 0,8) Гиперхромная (ЦП > 1,15)
Диаметр эритроцитов	Нормоцитарная (средний диаметр эритроцитов — 7,2 мкм) Микроцитарная (средний диаметр < 6,5 мкм) Макроцитарная (средний диаметр > 8 мкм)
Клиническое течение	Острая Хроническая

Кроме того, выделяют анемию *истинную*, обусловленную нарушением образования или увеличенной потерей и разрушением эритроцитов, и *ложную, гемодиллюционную*, при которой уменьшение количества эритроцитов и гемоглобина связано с гиперволемией (олигоцитемическая гиперволемия) и сопутствующим снижением количества эритроцитов в крови и, соответственно, уровня гемоглобина и гематокритного числа. Это может наблюдаться при сердечной недостаточности, патологии почек и гиперпродукции АДГ.

Этиология анемии рассматривается в соответствующих подразделах.

Патогенез анемии кроме собственно патологических изменений эритрона и нарушения функций органов и систем включает также защитно-компенсаторные реакции организма.

Компенсаторные реакции при анемии направлены на устранение гипоксии. Они проявляются усилением эритропоэза (лейкоэритроидное соотношение в костном мозге изменяется с 3 : 1 до 1 : 1 и даже 1 : 3, в крови увеличивается количество клеток физиологической регенерации), смещением кривой диссоциации оксигемоглобина, изменением функций органов кровообращения и дыхания, тканевого метаболизма.

Постгеморрагическая анемия

Постгеморрагическая анемия — анемия, которая развивается в результате острой или хронической кровопотери.

Классификация. По клиническому течению различают *острую* и *хроническую* постгеморрагическую анемию.

Этиология. *Острая постгеморрагическая анемия* возникает после быстрой массивной кровопотери вследствие ранения сосудов или разрушения сосудистой стенки патологическим процессом.

Хроническая постгеморрагическая анемия является результатом повторных кровопотерь, обусловленных поражением кровеносных сосудов при определенных заболеваниях (язва желудка, геморрой и т. п.) или нарушением гемостаза (геморрагический синдром).

Патогенез. *Острая постгеморрагическая анемия* в первые часы после кровопотери характеризуется нормальным или даже несколько увеличенным (вследствие выхода из депо) количеством эритроцитов и уровнем гемоглобина в единице объема крови на фоне нормоцитемической гиповолемии и уменьшения абсолютного количества эритроцитов. Качественные изменения эритроцитов в мазке крови отсутствуют.

Через 2—3 ч после остановки кровотечения количество эритроцитов и уровень гемоглобина в единице объема крови несколько уменьшаются за счет поступления тканевой жидкости в сосуды (гемодилюционная анемия); ЦП остается в норме.

При сильной кровопотере без введения эритроцитарной массы через 2—3 дня ОЦК восстанавливается за счет поступления жидкости в сосуды из пищеварительного канала или переливания кровезаменителей. При этом количество эритроцитов и уровень гемоглобина в единице объема крови значительно уменьшаются без качественных изменений эритроцитов.

На 5-й день кровопотери усиливается пролиферация клеток эритроцитарного ростка костного мозга под влиянием эритропоэтина, продукция которого повышается в результате гипоксии. В крови увеличивается количество полихроматофильных эритроцитов (ретикулоцитов), появляются единичные нормобласты (регенераторная анемия). ЦП снижается (гипохромная анемия), поскольку ускоренная регенерация опережает созревание клеток, которые не успевают утратить признаки незрелости (ядро, зернистость) и насытиться гемоглобином. Количество эритроцитов и уровень гемоглобина в единице объема крови постепенно приходят в норму.

Хроническая постгеморрагическая анемия сопровождается уменьшением запасов железа в организме в случае повторных кровопотерь и, следовательно, разви-

тием железодефицитной анемии с низким уровнем гемоглобина, снижением ЦП и появлением в мазке крови гипохромных эритроцитов, микроцитов. При угнетении кроветворения такая анемия является гипорегенераторной (резкое уменьшение регенеративных форм эритроцитов).

Гемолитическая анемия

Гемолитическая анемия — анемия, возникающая в результате повышенного эритролизиса, когда разрушение эритроцитов (гемолиз) преобладает над их образованием.

Классификация. По этиологии выделяют приобретенную и наследственную гемолитическую анемию.

Приобретенную гемолитическую анемию в зависимости от этиологических факторов, вызвавших гемолиз эритроцитов, подразделяют на:

- *токсическую*, при которой гемолиз эритроцитов обусловлен действием бактериальных токсинов и химических веществ различного происхождения;
- *иммунную* (изо-, гетеро-, аутоиммунную), когда гемолиз возникает под влиянием комплекса антиген—антиэритроцитарное антитело—комплемент;
- *механическую* — при механическом повреждении эритроцитов;
- *приобретенную мембранопатию*, связанную с соматической мутацией, при которой в костном мозге образуется клон эритроцитов с дефектом структуры мембраны.

Наследственную гемолитическую анемию в зависимости от характера генетического дефекта структуры мембраны, синтеза ферментов эритроцитов и гемоглобина, обуславливающего усиление гемолиза, подразделяют на:

- *мембранопатии*;
- *ферментопатии*;
- *гемоглобинопатии*, которые существуют в двух разновидностях:
— анемии, развивающиеся вследствие *генетического дефекта первичной структуры цепей глобина*;
- анемии, вызванные *нарушением синтеза α - или β -цепей глобина*.

В зависимости от причины гемолиза различают следующие гемолитические анемии:

- *эндоэритроцитарную*, связанную с внутренними аномалиями эритроцитов (к ней относится наследственная гемолитическая анемия);
- *экзоэритроцитарную*, возникающую под действием экзогенных факторов, расположенных вне эритроцита (приобретенная гемолитическая анемия, см. выше).

В зависимости от локализации гемолиза гемолитическую анемию подразделяют на:

- *гемолитическую анемию с внутрисосудистым гемолизом* (токсическая, иммунная, механическая гемолитическая анемия);
- *гемолитическую анемию с внутриклеточным гемолизом*, происходящим в макрофагах посредством фагоцитоза (это наследственная гемолитическая анемия с аномалией эритроцитов и гемолитическая болезнь новорожденных).

По течению гемолитическая анемия может быть *острой и хронической* (преимущественно наследственная гемолитическая анемия).

Этиология. **Приобретенная гемолитическая анемия.** *Токсическая приобретенная гемолитическая анемия* может развиваться под действием:

- гемолитических ядов (соединения мышьяка, свинца, алкоголь, желчные кислоты, токсические продукты азотистого обмена, змеиный, пчелиный, грибной яды);
- возбудителей инфекционных и паразитических болезней (гемолитический стрептококк, анаэробные микроорганизмы, малярийный плазмодий).

Иммунная (гетеро-, изо-, аутоиммунная) **гемолитическая анемия** возникает при:

- переливании видо-, группо- и резус-несовместимой крови;
- резус-несовместимости матери и плода;
- образовании аутоантител к собственным эритроцитам в случае изменения их антигенных свойств (вследствие действия лекарственных средств, вирусов, радиации);
- возникновении мутантного клона лимфоцитов, образующих антитела к нормальным эритроцитам (при лейкозе, системной красной волчанке и т. п.).

Механическая гемолитическая анемия наблюдается в случае:

- механического повреждения эритроцитов протезами кровеносных сосудов и клапанов сердца;
- продолжительного марша или бега по твердой почве (*маршевая гемоглобинурия*);
- спленомегалии, когда эритроциты проходят через суженные синусоидные капилляры увеличенной селезенки.

Гемолитическая анемия может возникать под действием *других физических факторов*, например, ионизирующего излучения, ультразвука.

Приобретенной мембранопатии способствует мутация клетки — предшественника миелопоэза под влиянием вирусов, лекарственных средств, других мутагенных факторов с образованием патологического клона эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов. Примером является *пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафава—Микели)*: вследствие мутации в эритроцитах нарушается структура мембраны, в которой прекращается синтез гликанинозитолфосфатида, из-за чего с мембранами не может связаться сывороточный ингибитор комплемента (белок DAF). Это служит причиной гемолиза таких эритроцитов ночью, когда гиперкапния и снижение рН вызывают активацию комплемента.

Патогенез. Механизм гемолиза при **приобретенной гемолитической анемии** заключается в повреждении структуры мембраны эритроцитов. Одни гемолитические факторы оказывают прямое повреждающее действие на мембраны эритроцитов (*механический гемолиз*), другие (арсин — гидрид мышьяка, нитриты) в качестве сильных окислителей обуславливают сначала метаболические, а затем структурные изменения в мембране и цитоплазме эритроцитов (*окислительный гемолиз*). Многие гемолитические яды биологического происхождения ферментативно активны, разрушают лецитин мембран (лецитиназная активность стрепто-, стафилолизинов, яды насекомых и змей). При иммунной гемолитической анемии IgG и IgM присоединяют к мембране эритроцитов комплемент, который при этом активизируется и вызывает лизис мембран (*иммунный комплементзависимый гемолиз*).

При **холодовой иммунной гемолитической анемии**, которая наблюдается при некоторых инфекциях, обусловленных вирусом Эпштейна—Барр, *Mycoplasma pneumoniae*, а также в поздних стадиях сифилиса, при хроническом лимфолейкозе гемолиз эритроцитов происходит при температуре крови 4—18°C (чаще в сосудах конечностей). Это связано со способностью IgM (холодовые антитела) активировать комплемент при сниженной температуре.

Под действием гемолитических факторов в мембране эритроцита образуются поры, через которые из клетки выходят ионы калия, фосфаты, а ионы натрия поступают в клетку. В результате ионного дисбаланса вода поступает в эритроцит, который набухает, приобретая сферическую форму. Его способность изменять конфигурацию снижается. Когда объем эритроцитов достигает критического (146 % от начального), а размер пор превышает 6 нм, наступает гемолиз с выходом гемоглобина в плазму.

Гемолиз эритроцитов в случае приобретенной гемолитической анемии происходит преимущественно в кровеносном русле (*внутрисосудистый гемолиз*). Тем не менее при резус-конфликте (*гемолитическая болезнь новорожденных*) антирезусные агглютинины, образовавшиеся в организме женщины с резус-отрицательной кровью, обуславливают гемолиз резус-положительных эритроцитов плода или новорожденного не только внутри сосудов, но и в печени и селезенке (*внутриклеточный гемолиз*).

При **наследственной гемолитической анемии** гемолиз возникает в связи со снижением осмотической и механической резистентности эритроцитов с генетически детерминированными нарушениями структуры мембраны, метаболизма, синтеза гемоглобина.

Так, при **наследственной мембранопатии** (*микросфероцитарная гемолитическая анемия*, или *болезнь Минковского—Шоффара*, чаще с аутосомно-доминантным типом наследования) генетический дефицит белков спектрина и анкирина в мембране эритроцитов служит причиной изменений ее цитоскелета, вследствие чего эритроциты теряют способность поддерживать двояковогнутую форму. Одновременно повышается проницаемость мембраны, в клетках накапливается избыток ионов натрия и воды. Эритроциты превращаются в сфероциты с резко сниженной осмотической резистентностью и способностью деформироваться во время прохождения через синусоидные капилляры селезенки. Отрыв части оболочки у таких эритроцитов приводит к образованию *микросфероцитов* с уменьшенной продолжительностью жизни (8—14 дней вместо 90—120 дней в норме) в связи с преждевременным захватом их макрофагами селезенки и печени (*внутриклеточный гемолиз*).

При **наследственной ферментопатии**, например, в случае *дефицита Г-6-ФДГ* (неполное доминантное наследование, сцепленное с X-хромосомой), острый гемолиз возникает при употреблении бобовых (*Vicia faba*) или после приема лекарственных средств с высокой окислительной способностью (противомалярийные препараты, фтивазид и т. п.). Гемолиз обусловлен повреждением клеточных мембран пероксидами, поскольку в эритроцитах с дефицитом Г-6-ФДГ снижено содержание восстановленного глутатиона (антиоксиданта). Кроме того, под действием пероксидов возникает окислительная денатурация гемоглобина с образованием *телец Гейнца—Эрлиха*.

При **наследственной гемоглобинопатии** внутриклеточный гемолиз связан с синтезом аномального или не свойственного определенному возрасту гемоглобина¹.

¹В норме эритроциты плода содержат преимущественно fetalный гемоглобин HbF (2α2γ) и небольшое количество гемоглобина взрослых HbA₁ (2α2β), синтез которых начинается после 8-й недели эмбрионального периода; эритроциты новорожденного — 70—90 % HbF и 10—30 % HbA₁. В конце первого года жизни и у взрослого человека эритроциты содержат 96—98 % HbA₁, 2—3 % HbA₂ (2α2δ) и 1—2 % HbF.

Серповидноклеточная анемия характеризуется образованием HbS (в β -цепи глобина глутаминовая кислота заменена валином), который в восстановленном состоянии выпадает в кристаллы и служит причиной серповидной деформации эритроцитов (*дрепаноциты*); гипоксия способствует усилению гемолиза таких эритроцитов. Серповидноклеточная анемия наследуется при неполном доминировании. Поэтому гомозиготы по HbS, в эритроцитах которых содержится только HbS, болеют тяжелой формой анемии; гетерозиготы (их эритроциты содержат 22—45% HbS и 55—78 % HbA₁) — носители *серповидной аномалии эритроцитов*, гемолиз которых происходит в условиях гипоксии (при тяжелой пневмонии, полете в негерметизированных самолетах, в состоянии наркоза), вследствие чего возникает серповидноклеточная анемия.

При α -талассемии (генетический дефект синтеза α -цепей глобина) происходит гемолиз эритроцитов с аномальным гемоглобином — Bart-Hb (4 γ) у новорожденных и HbH (4 β) у взрослых. При β -талассемии (неполное доминантное наследование), когда нарушен синтез β -цепей и не образуется HbA₁ (2 α 2 β), гемолизуются эритроциты, содержащие повышенное количество HbF (2 α 2 γ) или HbA₂ (2 α 2 δ). У гетерозигот степень гемолиза незначительна, возникает умеренная микроцитарная анемия (*малая β -талассемия*), тогда как у гомозигот очень значительный гемолиз служит причиной развития тяжелой анемии (*большая β -талассемия*, или анемия Кули).

Результатом массивного гемолиза эритроцитов являются:

- гемолитическая анемия с нарушением дыхательной функции крови и развитием гемической гипоксии;
- гемоглобинемия — циркуляция в крови гемоглобина, высвободившегося вследствие распада эритроцитов и объединенного с гаптоглобином в крупномолекулярный комплекс, который не проходит через почечный фильтр;
- гемоглобинурия — выделение с мочой гемоглобина, не связанного с гаптоглобином, что наблюдается при низком исходном уровне гаптоглобина или тогда, когда уровень свободного гемоглобина в плазме крови превышает 2482 нмоль/л (0,04 г/л);
- гемолитическая желтуха как результат повышенного образования из гемоглобина желчных пигментов;
- холелитиаз вследствие образования пигментных камней;
- гемосидероз селезенки, почек, печени, костного мозга, обновленный реактивным разрастанием соединительной ткани в этих органах, где гемоглобин поглощается клетками системы мононуклеарных фагоцитов и расщепляется в них до гемосидерина (см. главу XII “Патологическая физиология обмена микроэлементов”);
- спленомегалия — увеличение размеров селезенки при хроническом внутриклеточном гемолизе;
- тромбообразование вследствие внутрисосудистого распада эритроцитов с дальнейшим нарушением кровоснабжения тканей и развитием трофических язв конечностей, дистрофических изменений в селезенке, печени, почках;
- ДВС-синдром при поступлении в сосудистое русло большого количества эритроцитарного тромбопластина;
- повышение температуры тела при массивном гемолизе, что связано с усиленным образованием ИЛ-1 активированными макрофагами.

Картина крови. Приобретенная гемолитическая анемия по типу кроветворения является эритробластной, по степени регенерации костного мозга — регенераторной, по цветовому показателю — нормо- или гипохромной, реже — псевдогиперхромной (вследствие абсорбции гемоглобина на эритроцитах). Степень уменьшения количества эритроцитов и гемоглобина зависит от интенсивности гемолиза. В мазке крови определяются клетки физиологической регенерации, особенно характерны высокий ретикулоцитоз и дегенеративно измененные эритроциты (пойкилоцитоз, разорванные, фрагментированные эритроциты — шистоциты, анизоцитоз). Большое количество эритробластов и нормобластов возможно при гемолитической болезни новорожденных.

При наследственной гемолитической анемии наблюдается усиленная регенерация эритроцитарного ростка, часто с неэффективным эритропоэзом, когда в костном мозге разрушаются ядерные формы эритроцитов. В мазке крови одновременно с регенеративными формами (высокий ретикулоцитоз, полихроматофилия, единичные нормобласты) обнаруживаются дегенеративно измененные клетки (микросфероциты при болезни Минковского—Шоффара, дрепациты — серповидные эритроциты — при HbS-гемоглобинопатии, мишеневидные эритроциты, а также эритроциты с базофильной зернистостью — при талассемии). В связи с частыми гемолитическими кризами возможно развитие гипо- и арегенераторной анемии.

Анемия вследствие нарушения эритропоэза

Классификация. По этиологии анемия в результате нарушения эритропоэза может быть приобретенной и наследственной.

По механизму нарушения эритропоэза различают следующие виды этой анемии:

- *дисрегуляторную*, обусловленную нарушением регуляции эритропоэза в результате замедления синтеза эритропоэтина или активации синтеза его ингибиторов (при хронических болезнях почек, гипофункции гипофиза, щитовидной железы);
- *дефицитную*, вызванную дефицитом веществ, необходимых для образования эритроцитов (железо-, B_{12} -, фолиево-, белководефицитная анемия);
- *ферментопатию*, причиной которой является нарушение активности ферментов, принимающих участие в эритропоэзе (например, в синтезе порфирина и гема);
- *гипо(а)пластическую*, возникающую при поражении эритроцитарного ростка костного мозга на фоне резкого угнетения костномозгового кроветворения;
- *метапластическую (миелофтизическую)*, обусловленную замещением или вытеснением эритроцитарного ростка другой тканью.

По типу эритропоэза эти анемии могут быть эритробластными или мегалобластными, по клиническому течению — как правило, хроническими.

Железодефицитная анемия (ЖДА) — анемия, обусловленная недостатком железа в организме в результате нарушения баланса между его поступлением, использованием и потерей.

Это наиболее распространенный вид анемии (80 % заболеваемости анемией: в разных странах ЖДА страдает от 15 до 50 % населения, особенно женщины и дети).

Этиология. Причинами развития ЖДА являются (см. главу XII “Патологическая физиология обмена микроэлементов”):

- повторные кровотечения, которые служат причиной потери железа вместе с эритроцитами (преимущественно это маточные кровотечения, реже — желудочно-кишечные, почечные, легочные, кровотечения при геморрагическом синдроме); это наиболее частая причина ЖДА;
- недостаточное поступление железа с пищей (с мясными продуктами);
- повышенные затраты железа в период роста и созревания организма, при беременности, в период лактации;
- ухудшение всасывания железа при болезнях пищеварительного канала (гипоацидный гастрит, хронический энтерит) или после резекции его отделов;
- нарушение транспорта железа (гипотрансферринемия вследствие поражения печени, наследственная атрансферринемия);
- недостаточная утилизация железа из резервов (в случае инфекции, интоксикации, глистной инвазии) и нарушение его депонирования (при гепатите, циррозе печени).

Патогенез. Основным звеном в патогенезе ЖДА является *дефицит железа* экзогенного и эндогенного происхождения, обуславливающий нарушение образования гема гемоглобина, в состав которого входит железо. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению количества гемоглобина и снижению кислородотранспортной функции крови с последующим развитием гемической гипоксии.

В организме происходят *компенсаторные реакции*:

- повышение интенсивности мобилизации железа из депо в виде ферритина и гемосидерина;
- усиление абсорбции железа в пищеварительном канале;
- гиперплазия эритроцитарного ростка;
- повышение интенсивности гликолиза и содержания 2,3-дифосфолицерата в эритроцитах, который облегчает диссоциацию оксигемоглобина и отдачу кислорода тканям.

Когда компенсаторные реакции, направленные на ликвидацию дефицита железа, оказываются недостаточными, в организме нарастают *патологические изменения*. К ним относятся:

- уменьшение резервов железа и постепенное их истощение, проявляющиеся исчезновением гемосидерина в макрофагоцитах печени и селезенки, снижением уровня ферритина в печени и мышцах, уменьшением до 2—5 % количества сидеробластов (эритрокариоцитов, содержащих железо в виде гранул ферритина, количество которых в норме составляет 20—40 %) в костном мозге;

- снижение в сыворотке крови концентрации железа (*гипосидеремия*; 1,8—5,4 мкмоль/л вместо 12,5—30,4 мкмоль/л в норме), уровня ферритина (ниже 12 мкг/л при норме 12—200 мкг/л) и коэффициента насыщения трансферрина железом (менее 20 % при норме 30—50 %), что приводит к уменьшению транспорта железа в костный мозг;

- нарушение поступления железа в эритроциты и угнетение синтеза гема в гемоглобине и некоторых железосодержащих и железозависимых ферментов (каталазы, глутатионпероксидазы) в эритроцитах, что повышает их чувствительность к гемолизирующему действию оксидантов;

- неэффективный эритропоэз вследствие усиления гемолиза эритрокариоцитов в костном мозге и эритроцитов в крови, что обуславливает уменьшение продолжительности жизни эритроцитов (до 20—30 дней при тяжелых формах ЖДА);
- морфологические изменения в эритроцитах костного мозга: *гипохромия*, связанная с недостаточной гемоглобинизацией эритроцитов, преобладанием базофильных нормобластов над ацидофильными; *микроцитоз* и *деструкция ядерных клеток* в виде кариорексиса, вакуолизации цитоплазмы эритробластов и нормобластов и т. д.;
- развитие при дефиците железа в организме *гемической* (вследствие уменьшения кислородной емкости крови) и *тканевой* (в результате уменьшения количества миоглобина и снижения активности железосодержащих ферментов тканевого дыхания) *гипоксии*;
- атрофические и дистрофические изменения в тканях и органах в результате гипоксии, особенно в пищеварительном канале (глоссит, гингивит, кариес зубов, повреждение слизистой оболочки пищевода, нарушение глотания, атрофический гастрит с ахилией) и сердце (дистрофия миокарда).

Картина крови. ЖДА — анемия с эритробластным типом кроветворения. гипохромная (ЦП составляет 0,6 и менее, до 0,4). Количество гемоглобина снижено в большей степени, чем количество эритроцитов, которое может быть в пределах нормы в начальной стадии развития ЖДА. Для мазка крови характерны гипохромия, “тени” эритроцитов, наличие анулоцитов, микроцитоз, пойкилоцитоз. Количество ретикулоцитов зависит от регенераторной способности эритроцитарного ростка, но чаще это гипорегенераторная анемия.

Мегалобластическая анемия — анемия, обусловленная нарушением синтеза нуклеиновых кислот и заменой эритробластического типа кроветворения мегалобластическим.

Классификация. По этиологии мегалобластическая анемия может быть приобретенной и наследственной.

В зависимости от патогенетического механизма, лежащего в основе развития анемии, выделяют три основных вида мегалобластической анемии:

- *B_{12} -дефицитную;*
- *фолиеводефицитную;*
- *анемию в результате нарушения синтеза ДНК* при дефиците или торможении активности ферментов синтеза пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов.

Этиология. Общие причины этиологии и патогенеза *приобретенных B_{12} - и фолиеводефицитной* анемий (вследствие тесной связи метаболизма цианокобаламина — витамина B_{12} и фолиевой кислоты) описаны в главе XIII “Патологическая физиология обмена витаминов”.

Патогенез. В результате дефицита кофермента цианокобаламина метилкобаламина при B_{12} -дефицитной анемии не происходит преобразование фолиевой кислоты в ее коферментную форму — тетрагидрофолиевую кислоту (ТГФК), без которой невозможен синтез тимидинмонофосфата, входящего в состав ДНК. То же самое наблюдается и при дефиците фолиевой кислоты.

Нарушение синтеза ДНК при B_{12} - и фолиеводефицитной анемии вызывает:

- нарушение деления клеток, прежде всего активно размножающихся клеток кроветворной ткани и пищеварительного канала;

- задержку созревания эритрокариоцитов в костном мозге;
- замену эритробластического типа кроветворения мегалобластическим;
- нарастание неэффективности эритропоэза и уменьшение продолжительности жизни эритроцитов, их повышенный гемолиз;
- развитие анемии, при которой клетки патологической (мегалобластической) регенерации с признаками дегенерации появляются не только в костном мозге, но и в крови;
- нарушение лейко- и тромбоцитопоэза;
- развитие воспалительных и атрофических процессов (*глоссит Гунтера с лакированным языком* из-за отсутствия сосочков, *стоматит*, *эзофагит*, *ахилесский гастрит*, *энтерит*) в результате атипичных митозов и появления гигантских клеток эпителия пищеварительного канала, что нарушает секрецию и всасывание внутреннего антианемического фактора и, следовательно, усиливает дефицит витаминов (порочный круг).

В результате дефицита дезоксиаденозилкобаламина — другого кофермента цианокобаламина, который принимает участие в образовании янтарной кислоты из метилмалоновой, в организме накапливаются метилмалоновая и пропионовая кислоты, что приводит к синтезу ненормальных для человека жирных кислот с нечетным количеством атомов углерода. Эти жирные кислоты, встраиваясь в липиды мембран нервных и шванновских клеток, вызывают жировую дистрофию нейронов, а также нарушение миелинизации нервных волокон проводящих путей (фуникулярный миелоз) и периферических нервов. Нарушается проведения нервных импульсов и развивается неврологическая симптоматика с преимущественным поражением чувствительности.

Таким образом, для B_{12} -дефицитной анемии характерна *клиническая триада* с поражением трех систем — системы крови, пищеварительной и нервной систем; при фолиеводефицитной анемии неврологические нарушения отсутствуют.

Картина крови. B_{12} - и фолиеводефицитная анемии характеризуются мегалобластическим типом кроветворения, гиперхромией, макроцитозом. Содержание эритроцитов и уровень гемоглобина в крови могут резко снижаться, тем не менее ЦП (показатель содержания гемоглобина в каждом отдельном эритроците, который определяется как концентрацией гемоглобина в цитоплазме, так и объемом цитоплазмы) выше 1,15 (1,4—1,8) за счет наличия в крови больших по размеру мегалобластов и мегалоцитов.

В мазке крови появляются клетки патологической регенерации костного мозга (см. рис. II, цвет. вкл.) — мегалоциты (интенсивно окрашенные клетки диаметром 10—12 мкм и более, без центрального просветления, овальной формы) и единичные мегалобласты (клетки диаметром 12—15 мкм с базофильной, полихроматофильной или ацидофильной цитоплазмой и нежносетчатым, обычно эксцентрично расположенным ядром). Считается, что мегалобласты и мегалоциты при B_{12} - и фолиеводефицитной анемии не идентичны эмбриональным клеткам эритроцитарного ряда и только внешне сходны с ними. В крови определяется большое количество признаков дегенеративных изменений эритроцитов: пойкилоцитоз, анизоцитоз с макроцитозом, гиперхромия, мегалоциты с включениями в виде телец Жолли, колец Кебота, эритроциты с базофильной зернистостью. Уменьшается количество клеток физиологической регенерации (ретикулоцитов, полихроматофильных клеток) вследствие преобладания мегалобластического эритропоэза

над эритробластическим. Наблюдаются лейко- и тромбоцитопения с атипичными клетками крови больших размеров (например, гигантские полисегментоядерные нейтрофильные гранулоциты с 8—10 сегментами и диаметром 20—30 мкм).

Сидеробластическая анемия — анемия, обусловленная нарушением активности ферментов, которые принимают участие в эритропоэзе.

К данной группе можно причислить многие виды анемий, в том числе и наследственные мембрано-, ферменто- и гемоглинопатии, входящие в группу гемолитических анемий, поскольку при этом также нарушается эритропоэз в результате генетического дефекта синтеза тех или иных ферментов. Тем не менее вследствие нарушения эритропоэза является значительно усиленный гемоглинолиз, который становится основным патогенетическим механизмом в развитии данных видов анемии, то это позволяет отнести их к группе как гемолитических анемий, так и анемий, связанных с нарушением эритропоэза.

Снижение активности ферментов, принимающих участие в эритропоэзе обуславливает развитие анемий, в основе которых лежит нарушение синтеза порфиринов и гема. Эти анемии имеют разные названия, отображающие их характерные особенности: *сидероахрестическая анемия* (возникающая в результате нарушения использования железа для синтеза гема), *сидеробластическая анемия* (при которой увеличение количества железа в крови сопровождается отложением его в виде феррифосфатных комплексов в митохондриях и цитоплазме бластных эритроцитов и клеток костного мозга с образованием сидеробластов), *железорефрактная анемия* (устойчивая к лечению препаратами железа).

Этиология. Сидеробластическая анемия может возникнуть при нарушении активности ферментов, участвующих в биосинтезе гемоглобина, начиная с конденсации глицина с янтарной кислотой, посредством последовательного образования δ -аминолевулиновой кислоты (АЛК), протопорфирина, гема и молекулы гемоглобина. Причинами такой анемии могут быть:

- дефицит пиридоксина (витамина B_6), из которого в организме образуется пиридоксальфосфат (кофермент синтетазы АЛК); наблюдается в случае недостатка пиридоксина в пище (при искусственном вскармливании детей грудного возраста), а также при лечении средствами, повышающими потребление пиридоксина (например, некоторыми противотуберкулезными препаратами);
- бытовое и производственное отравление свинцом, которое приводит к нарушению синтеза порфиринов вследствие блокировки сульфгидрильных групп ферментах, принимающих участие в образовании гема;
- генетический дефект синтеза АЛК или протопорфирина (наследование рецессивному типу, сцепленное с X-хромосомой).

Патогенез. Снижение активности ферментов, принимающих участие в образовании порфиринов и гема, обуславливает замедление утилизации желтого пигмента и нарушение синтеза гемоглобина, что приводит к:

- гипохромной анемии с низким уровнем гемоглобина в эритроцитах и одновременном повышении концентрации железа в сыворотке крови (до 98,5 мкмоль/л);
- появлению в костном мозге признаков раздражения эритроцитарного аппарата, увеличению количества базофильных нормобластов и сидеробластов и временному уменьшению количества гемоглинозированных форм;

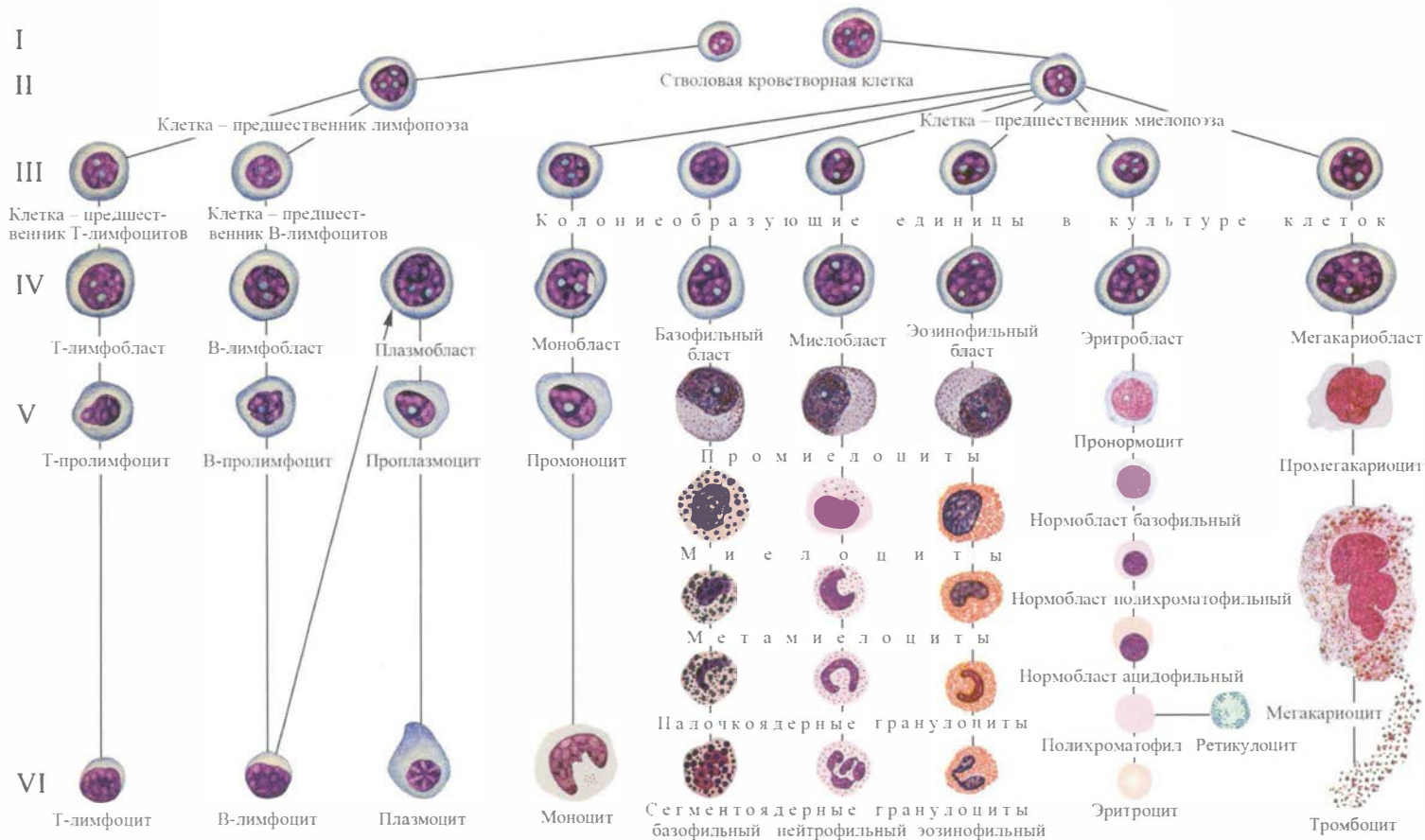


Рис. 1. Схема кроветворения (по А.И. Воробьеву, 1981):

I — класс стволовых клеток; II — класс частично детерминированных полипотентных клеток; III — класс унипотентных клеток (клетки — предшественники Т-, В-лимфоцитов, колониеобразующие единицы — моноцитарные, гранулоцитарные, эритроцитарные, мегакариоцитарные); IV — класс пролиферирующих клеток (бласты); V — класс дозревающих клеток; VI — класс зрелых клеток

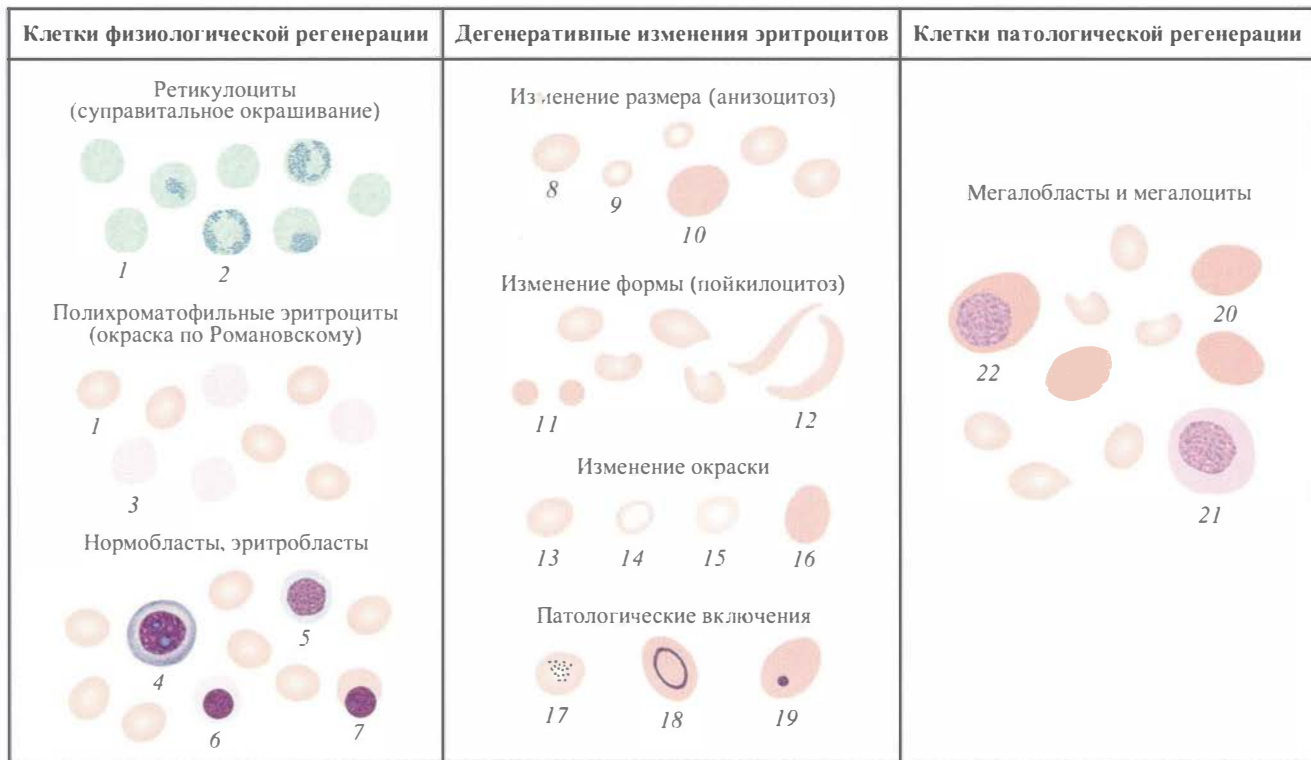


Рис. II. Изменения эритроцитов при анемии:

1 — эритроцит; 2 — ретикулоцит; 3 — полихроматофил; 4 — эритробласт; 5 — базофильный нормобласт; 6 — полихроматофильный нормобласт; 7 — ацидофильный нормобласт; 8 — нормоцит (средний диаметр [d] — 7,2 мкм); 9 — микроцит (d — менее 6,5 мкм); 10 — макроцит (d — 8 мкм и более); 11 — микросфероцит; 12 — серповидный эритроцит (дрепаноцит); 13 — нормохромный эритроцит; 14 — анулоцит; 15 — гипохромный эритроцит; 16 — гиперхромный эритроцит; 17 — базофильная зернистость; 18 — кольцо Кебота; 19 — тельце Жолли; 20 — мегалоцит; 21 — полихроматофильный мегалобласт; 22 — ацидофильный мегалобласт

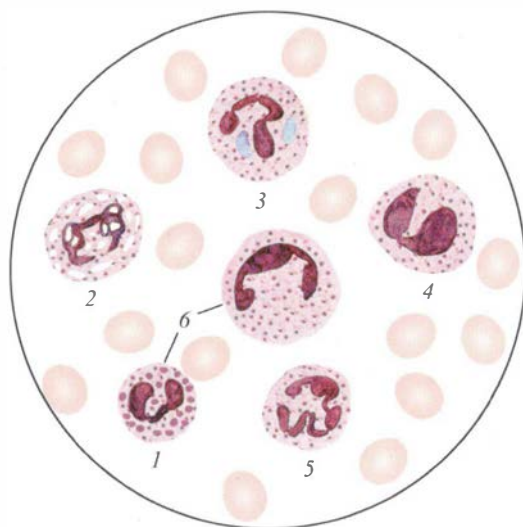


Рис. III. Дегенеративные изменения лейкоцитов:

1 — токсическая зернистость; 2 — вакуолизация ядра и цитоплазмы; 3 — тельца Князькова—Деле; 4 — пельгеровская аномалия; 5 — гиперсегментация ядра; 6 — анизоцитоз

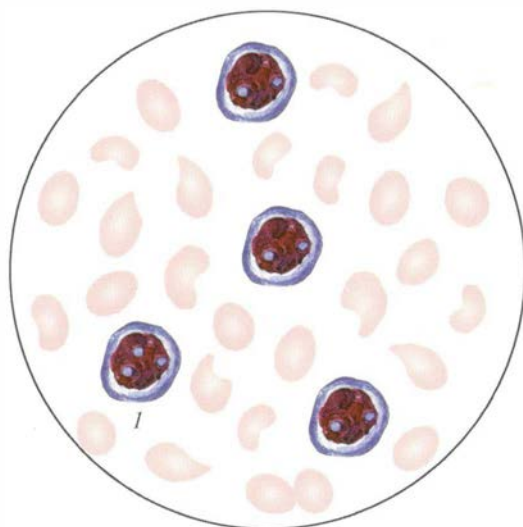


Рис. IV. Картина крови при остром лейкозе:

1 — бластные клетки

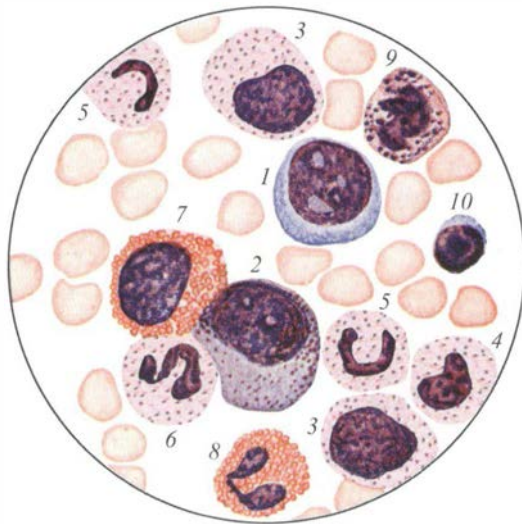


Рис. V. Картина крови при хроническом миелолейкозе:
 1 — миелобласт; 2 — промиелоцит; 3 — нейтрофильный миелоцит; 4 — нейтрофильный метамиелоцит; 5 — палочко-ядерный нейтрофильный гранулоцит; 6 — сегментоядерный нейтрофильный гранулоцит; 7 — эозинофильный миелоцит; 8 — эозинофильный гранулоцит; 9 — базофильный гранулоцит; 10 — лимфоцит

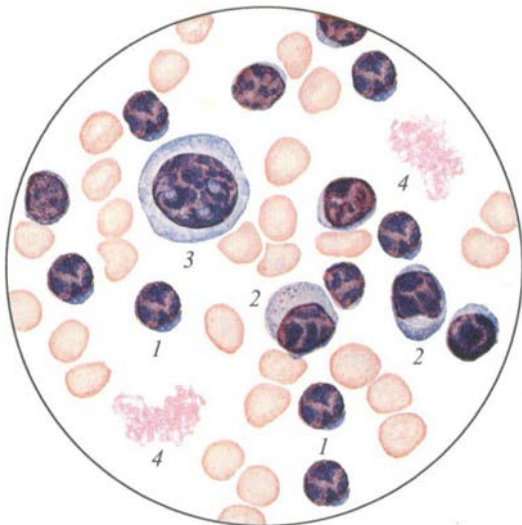


Рис. VI. Картина крови при хроническом лимфолейкозе:
 1 — лимфоцит; 2 — большой лимфоцит; 3 — лимфобласт; 4 — тени Гумпрехта

- неэффективности эритропоэза, что является причиной гемолиза и уменьшения продолжительности жизни эритроцитов;
- разрастанию соединительной ткани при откладывании железа во внутренних органах (гемосидероз печени, сердца, поджелудочной железы и других органов).

Картина крови. Для сидеробластической анемии характерно снижение уровня гемоглобина до 2,48 ммоль/л (40 г/л), цветового показателя — до 0,6—0,4 (гипохромная анемия). В мазке крови преобладают гипохромные эритроциты, сидероциты, эритроциты с базофильной зернистостью, анизоцитоз, иногда наблюдаются мишеневидные эритроциты; количество ретикулоцитов в норме снижено, при свинцовом отравлении — увеличено.

Апластическая анемия (АА) — анемия, при которой поражается эритроцитарный росток костного мозга на фоне выраженного угнетения кроветворения, резко снижается продукция эритроцитов, а также гранулоцитов и тромбоцитов (панцитопения).

Апластическая анемия, так же как агранулоцитоз и амегакариоцитарная тромбоцитопения, относится к *синдрому недостаточности костного мозга*.

Классификация. По этиологии различают наследственную и приобретенную апластическую анемию.

Приобретенную апластическую анемию в свою очередь подразделяют на *токсическую, медикаментозную, радиационную, инфекционную*, а также *идиопатическую* в случае неизвестной этиологии.

По патогенезу различают *дисрегуляторную, миелотоксическую, иммунную* приобретенную апластическую анемию.

Этиология. Среди *экзогенных этиологических факторов*, обуславливающих развитие апластической анемии, выделяют следующие:

- химические: лекарственные средства (сульфаниламидные, цитостатические, антимикобактериальные и противосудорожные препараты, индометацин, левомицетин), бензол и его производные, инсектициды, пестициды;
- ионизирующее излучение;
- инфекционные: вирусы иммунодефицита человека, гепатита типа Е, гриппа, инфекционного мононуклеоза, парвовирус В19, микобактерии туберкулеза и др.

К *эндогенным этиологическим факторам* относятся:

- генетические дефекты эритропоэза;
- аутоантитела к клеткам эритропоэтической ткани;
- гиподисфункция эндокринных желез (гипофиза, вилочковой, щитовидной желез, яичников);
- нарушение синтеза эритропоэтина при болезни почек и повышение уровня ингибиторов эритропоэтина.

Среди наследственных апластических анемий чаще всего встречается *анемия Фанкони*, которая относится к синдрому хромосомной нестабильности с генетическим дефектом в системе репарации ДНК. Это приводит к накоплению мутаций, следствием чего являются апластические изменения в костном мозге с панцитопенией (наследование по аутосомно-рецессивному типу).

В *патогенезе* апластической анемии можно выделить основные механизмы, обуславливающие угнетение гемопоэза, в том числе эритропоэза (возможна вы-

борочная депрессия только эритропоэтической ткани при так называемой парциальной красноклеточной аплазии):

- уменьшение количества клеток — предшественников эритроцитарного ряда при прямом повреждающем действии этиологических факторов на стволовые клетки костного мозга или их мутации;
- иммунное повреждение антителами и Т-лимфоцитами эритропоэтинчувствительных клеток или клеток — предшественников миелопоэза в костном мозге, а также эритропоэтина и его рецепторов;
- неполноценность стромального микроокружения эритропоэтических клеток, вследствие чего нарушаются их пролиферативная функция и способность к дифференциации.

Все эти механизмы при апластической анемии вызывают:

- нарушение образования клеток эритроцитарного, а также гранулоцитарного и тромбоцитарного ряда (если одновременно поражается общая для трех рядов клетка-предшественник) и резкую обедненность костного мозга клеточными элементами; кроветворная ткань замещается жировой;
- появление в костном мозге при иммунной форме апластической анемии активированных цитотоксических Т-лимфоцитов CD8⁺, которые синтезируют гемопоззблокирующие цитокины (ИФ, ФНО), индуцирующие апоптоз кроветворных клеток;
- неэффективность эритропоэза с уменьшением продолжительности жизни эритроцитов;
- сочетание интрамедуллярного разрушения эритрокариоцитов с усилением гемолиза эритроцитов в крови, селезенке и печени;
- осложнение апластической анемии кровоточивостью в результате тромбоцитопении, а также инфекционными процессами, развивающимися на фоне гранулоцитопении;
- повышение в крови уровней железа, цианокобаламина, эритропоэтина вследствие неспособности кроветворных клеток усваивать необходимые для их пролиферации вещества.

Картина крови. Апластическая анемия, как правило, является нормохромной, нормо- или макроцитарной с *панцитопенией* — резким уменьшением количества эритроцитов (до 0,6 Т/л), гемоглобина (до 1,86—1,24 ммоль/л, или 30—20 г/л), лейкоцитов, особенно гранулоцитов (до 0,2 Г/л) и тромбоцитов (менее 20 Г/л). Количество ретикулоцитов в мазке крови резко уменьшено, до полного их отсутствия в терминальный период (*арегенераторная анемия*).

Метапластическая (миелофтизическая) анемия — анемия, при которой нарушение эритропоэза обусловлено вытеснением или замещением эритропоэтической ткани опухолевыми метастазами (рак молочной железы, легких, желудка, предстательной железы и др.), лейкозными клетками, волокнистой соединительной (миелофиброз) и жировой тканями.

Название “миелофтизическая анемия” связано с тем, что при вторичной метапластической анемии вытесняется не только эритроцитарный, но и все другие ростки кроветворения, возникает опустошение костного мозга — *панмиелофтиз* (сухотка костного мозга).

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ

Классификация. Патологические изменения лейкоцитов проявляются в виде:

- нарушения лейкопоэза;
- количественных и качественных изменений лейкоцитов крови.

По происхождению эти изменения могут быть *первичными* вследствие поражения клеток лейкоцитарного ряда в кроветворной ткани и кровеносном русле под действием различных патогенных факторов. *Вторичные изменения* лейкоцитов возникают как соответствующая реакция на патологические процессы в органах и тканях других систем организма.

Этиология рассмотрена в отдельных подразделах этого раздела.

Патогенез. *Основным звеном* в патогенезе нарушений при патологии лейкоцитов являются изменения реактивности организма, в том числе иммунологической и аллергической. Это связано с функциональными особенностями лейкоцитов: их участием в реакциях клеточного и гуморального звена иммунитета, процессах фагоцитоза, синтезе, депонировании и инактивации БАВ (интерлейкины, гистамин, серотонин и др.). Патологические изменения лейкоцитов могут сопровождаться снижением защиты организма от микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов, простейших), гельминтов и таким образом отрицательно влиять на течение болезней.

Нарушение лейкопоэза

Классификация. Выделяют следующие нарушения лейкопоэза:

- усиление или угнетение образования лейкоцитов в гемопоэтической ткани;
- нарушение созревания лейкоцитов в кроветворных органах;
- продукция патологически измененных лейкоцитов.

Различные виды нарушений лейкопоэза часто сочетаются.

Усиление лейкопоэза может быть *реактивной* и *опухолевой природы*. *По степени распространения* различают *парциальное нарушение лейкопоэза*, когда наблюдается поражение определенных ростков (миелоидного, лимфоцитарного) лейкопоэтической ткани, и *тотальное*.

Этиология. Нарушение лейкопоэза возникает под влиянием ряда *экзогенных факторов*: биологических (бактерии, вирусы, простейшие), физических (ионизирующее, ультрафиолетовое излучение), химических, алиментарных. К *эндогенным факторам* нарушения лейкопоэза относятся генетические дефекты образования и дифференцировки лейкоцитов, действие токсических метаболитов (при уремии), антител, метастазов опухолей и т. п.

Патогенез. *Усиление лейкопоэза реактивного характера* может развиваться вследствие повышения выработки гуморальных стимуляторов лейкопоэза (колониестимулирующие факторы (КСФ)¹, ИЛ-1, ИЛ-3 и др.) или ослабления продукции их ингибиторов (кейлоны, ПГЕ₁ и ПГЕ₂, лактоферрин, изоферритин и др.). При этом в костном мозге возникает пролиферация клеток — предшественников миело- и лимфопоэза с ускорением их дифференцировки в зрелые лейкоциты.

¹КСФ — цитокин, который стимулирует пролиферацию и созревание клеток миелопоэза. По химическому происхождению — это гликопротеид с различной молекулярной массой, который образуется моноцитами, макрофагами, Т-лимфоцитами, эндотелиоцитами, фибробластами.

Увеличивается поступление лейкоцитов в кровь, т. е. возникает лейкоцитоз. Какие клетки лейкоцитарного ряда подвергаются гиперплазии, зависит от этиологического фактора.

Усиление лейкопоэза опухолевой природы происходит в результате действия онкогенных факторов, вызывающих трансформацию нормальных гемопоэтических клеток в лейкозные с повышенной пролиферативной способностью.

Угнетение лейкопоэза может быть вызвано нарушением регуляции образования лейкоцитов (при уменьшении продукции КСФ или увеличении продукции ингибиторов лейкопоэза), дефицитом пластических факторов, необходимых для лейкопоэза (при белковом голодании, недостатке цианокобаламина и фолиевой кислоты). Угнетение лейкопоэза наблюдается при наследственной нейтропении, под влиянием ионизирующего излучения, цитостатических препаратов, при метастазах опухолей и лейкозных инфильтратах, вытесняющих нормальные продуценты лейкоцитов, а также при интенсивном разрушении клеток лейкоцитарного ряда в кроветворных органах аутоантителами, токсическими веществами, вирусами.

Угнетение лейкопоэза, как и его усиление, охватывает либо все виды лейкоцитов, либо преимущественно один из них.

Нарушение созревания лейкоцитов обусловлено наследственным дефектом их созревания, блокадой дифференцировки на том или ином уровне развития клеток под воздействием мутаций, экзогенных и эндогенных факторов (возбудители гнойных и вирусных инфекций, лекарственные средства, интоксикация). Нарушение созревания лейкоцитов часто является результатом опухолевой гиперплазии гемопоэтической ткани как при увеличении продукции лейкозных лейкоцитов, так и при угнетении лейкопоэза. Ускоренный выход незрелых лейкоцитов из костного мозга в кровь вызван изменением проницаемости костномозгового барьера под влиянием КСФ, глюкокортикоидов, ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО, бактериальных эндотоксинов.

Появление незрелых клеток в крови наблюдается при лейкомоидных реакциях и ядерном сдвиге нейтрофильных гранулоцитов влево.

Продукция патологически измененных лейкоцитов в костном мозге может возникнуть в результате опухолевой трансформации при лейкозе, генетически обусловленных нарушениях структуры и обмена веществ в лейкоцитах. Например, при доминантно унаследованной *пельгеровской аномалии лейкоцитов* образуются нейтрофильные гранулоциты, которые и после созревания, поступив в кровь, сохраняют круглое, палочкоядерное или двухсегментное ядро (рис. III, см. цвет. вкл.).

Наследственный аутосомно-рецессивный дефицит миелопероксидазы или НАДФ-зависимой оксидазы (последняя патология часто кодируется в X-хромосоме) в нейтрофилах приводит к нарушению механизмов киллинга, *незавершенному фагоцитозу* и персистенции бактерий в лейкоцитах. Аутосомно-рецессивный *синдром Чедуака—Хигаси* возникает из-за невозможности слияния фагосом с лизосомами и блокады хемотаксиса лейкоцитов вследствие нарушения полимеризации микротрубочек цитоскелета. Энергодефицит лейкоцитов, в том числе при сахарном диабете, сопровождается “синдромом ленивых фагоцитов”, при котором нарушаются хемотаксис и фагоцитарная активность нейтрофилов в результате блокады работы актин-миозиновых микрофиламентов и микротрубочек.

Количественные изменения лейкоцитов в крови

Классификация. Изменение количества лейкоцитов в крови состоит в увеличении (*лейкоцитоз*) или уменьшении (*лейкопения*) по сравнению с нормой (4—9 Г/л, или $4,0—9,0 \cdot 10^9/\text{л}$; согласно СИ, Г — гига = 10^9).

Лейкоцитоз — увеличение общего количества лейкоцитов в крови свыше 9 Г/л ($9,0 \cdot 10^9/\text{л}$).

Классификация. По механизму возникновения различают лейкоцитоз истинный и ложный.

Истинный лейкоцитоз — повышение абсолютного количества лейкоцитов в крови вследствие усиленного лейкопоза реактивного или опухолевого характера или увеличенного поступления лейкоцитов из костномозгового депо в кровеносные сосуды. По патогенезу истинный лейкоцитоз может быть реактивным и опухолевого происхождения (неопластическим).

Ложный лейкоцитоз — увеличение количества лейкоцитов в циркулирующей крови в результате перехода лейкоцитов из пристеночного пула в циркуляторный (перераспределительный лейкоцитоз) или увеличение количества лейкоцитов в единице объема крови в случае уменьшения объема плазмы и сгущения крови (гемоконцентриционный лейкоцитоз).

В связи с тем что рост общего количества лейкоцитов обычно сочетается с преимущественным абсолютным или только относительным (процентным) увеличением количества отдельных видов лейкоцитов, выделяют *нейтрофильный, эозинофильный, базофильный, лимфоцитарный и моноцитарный лейкоцитоз*. Часто наблюдается сочетание отдельных его форм, например, нейтрофильно-эозинофильный, лимфоцитарно-моноцитарный лейкоцитоз.

Этиология. *Истинный нейтрофильный лейкоцитоз (нейтрофилез)* обуславливают внеклеточные инфекционные агенты (стрептококки, стафилококки, грибы), продукты распада тканей (при инфаркте миокарда, остром гемолизе, злокачественных опухолях), токсические метаболиты (при уремии, печеночной коме); высоким нейтрофилезом характеризуется хронический миелолейкоз. Истинный нейтрофилез сопровождается сдвигом лейкоцитарной формулы влево (см. с. 459). *Перераспределительный нейтрофилез* связан с любым физическим и психическим перенапряжением, сопровождающимся активацией симпатoadреналовой системы (мышечная работа, холод, жара, страх, злость, беременность, переедание). Поэтому такой нейтрофилез еще называется *физиологическим*.

Эозинофильный лейкоцитоз (эозинофилия) обычно вызывается иммунной патологией (бронхиальная астма, аутоиммунные болезни), паразитическими инфекциями (гельминты, амебы, лямблии). Он также наблюдается при опухолях (хронический миелолейкоз), в период выздоровления от бактериальных инфекций и других интоксикациях.

Базофильный лейкоцитоз (базофилия) развивается при анафилаксии, аутоиммунной патологии, коллагенозах, хроническом миелолейкозе, вирусных инфекциях, хроническом колите, гипотиреозе.

Лимфоцитарный лейкоцитоз (лимфоцитоз) возникает вследствие активации клеточного иммунитета при большинстве вирусных инфекций (инфекционный мононуклеоз, гепатит, корь и др.), внутриклеточных бактериальных инвазиях (воз-

будители коклюша, туберкулеза, сифилиса, лепры, бруцеллеза, сальмонеллеза и др.), протозойных инфекциях (малярия, лейшманиоз, токсоплазмоз) и внутриклеточных грибковых поражениях; сверхвысокий лимфоцитоз наблюдается при хроническом лимфолейкозе и лимфоме.

Моноцитарный лейкоцитоз (моноцитоз) развивается в тех же случаях, что и лимфоцитоз, а также при диффузных болезнях соединительной ткани, аутоиммунной патологии и гемобластозе.

Патогенез. Выделяют следующие механизмы возникновения лейкоцитоза:

- усиление продукции лейкоцитов в кроветворных органах реактивного характера (при инфекции и некрозе тканей) или при опухолевой гиперплазии лейкопоэтической ткани, когда увеличивается митотический, созревающий и резервный пул лейкоцитов в костном мозге;
- ускорение выхода лейкоцитов из костного мозга в кровь, что может быть результатом повышения проницаемости костномозгового барьера под влиянием медиаторов воспаления, глюкокортикоидов, а также усиления протеолиза оболочки, окружающей островок гранулоцитопоэза, при септических состояниях;
- перераспределение лейкоцитов за счет мобилизации их из пристеночного (маргинального) пула в циркулирующий (при стрессе, когда в крови повышается концентрация адреналина и глюкокортикоидов, при сильных эмоциях, боли, переохлаждении или перегревании, действии эндотоксинов микроорганизмов), в результате перераспределения крови (вследствие шока, коллапса);
- уменьшение объема плазмы и сгущение крови.

При лейкоцитозе, возникшем в результате реактивной гиперплазии лейкопоэтической ткани, как правило, повышается функциональная активность лейкоцитов, приводя к усилению защитных реакций организма. Эозинофильный лейкоцитоз благодаря антигистаминной функции эозинофильных гранулоцитов играет компенсаторную роль при аллергических реакциях. Вместе с тем при лейкозе лейкоцитоз может возникать на фоне ослабления защитных свойств клеток лейкоцитарного ряда, что обуславливает развитие иммунологической гипореактивности.

Картина крови. При лейкоцитозе увеличение общего количества лейкоцитов сопровождается *изменением лейкоцитарной формулы* (процентное, т. е. относительное содержание отдельных форм лейкоцитов, определяемое подсчетом 100—200 клеток в окрашенном мазке крови; табл. 18). Для установления абсолютного характера отдельных видов лейкоцитоза рассчитывают *абсолютное содержание различных форм грануло- и агранулоцитов в 1 л* (на основании знания общего количества лейкоцитов в 1 л крови и лейкоцитарной формулы), поскольку сама лейкоцитарная формула дает представление лишь об относительном (процентном) содержании лейкоцитов и отображает соотношение различных их форм.

При лейкоцитозе, особенно нейтрофильном, в крови нередко появляются незрелые клетки (ядерный сдвиг нейтрофильных гранулоцитов влево). Большое количество дегенеративно измененных лейкоцитов на фоне лейкоцитоза характерно для сепсиса, гнойных процессов, инфекционных болезней, распада злокачественной опухоли.

Лейкопения — уменьшение общего количества лейкоцитов в крови ниже 4 Г/л ($4,0 \cdot 10^9/\text{л}$).

Классификация. *Лейкопения*, как и лейкоцитоз, по механизму возникновения может быть *абсолютной*, или *истинной* (вследствие ослабления продукции

Таблица 18. Лейкоцитарная формула и абсолютное содержание лейкоцитов в норме

Лейкоциты	Количество клеток		
	%	в 1 л	в 1 мкл
Базофильные гранулоциты	0—1	$0—0,09 \cdot 10^9$	0—90
Эозинофильные гранулоциты	2—5	$0,08—0,45 \cdot 10^9$	80—450
Нейтрофильные гранулоциты:			
метамиелоциты (юные)	0—1	$0—0,09 \cdot 10^9$	0—90
палочкоядерные	1—6	$0,04—0,54 \cdot 10^9$	40—540
сегментоядерные	51—67	$2,04—6,03 \cdot 10^9$	2040—6030
Моноциты	4—8	$0,16—0,72 \cdot 10^9$	160—720
Лимфоциты	20—40	$0,8—3,6 \cdot 10^9$	800—3600

лейкоцитов, задержки их выхода из костного мозга, повышенного разрушения или выделения из организма), и ложной (перераспределительной, или гемодилюционной).

По преимущественному уменьшению количества отдельных форм лейкоцитов различают *нейтро-, эозино-, лимфо- и моноцитопению*.

Этиология. Причинами *нейтропении* могут быть инфекция (вирусы гриппа, кори, инфекционного мононуклеоза, гепатитов, ВИЧ, возбудители брюшного и сыпного тифа), ионизирующее излучение, лекарственные средства (сульфаниламидные, антитиреоидные, цитостатические препараты, барбитураты и др.), бензол, дефицит цианокобаламина и фолиевой кислоты, белковое голодание, анафилактический шок, гиперспленизм, гемодиализ, а также генетический дефект пролиферации и дифференцировки нейтрофильных гранулоцитов (наследственная нейтропения). Уменьшение продукции нейтрофилов сопровождается сдвигом лейкоцитарной формулы вправо (см. стр. 460).

Эозинопения и анэозинофилия (отсутствие эозинофильных гранулоцитов в крови) наблюдаются при повышенной продукции глюкокортикоидов, стимулирующих выход эозинофилов в ткани, острых инфекционных болезнях, агранулоцитозе, лимфобластном лейкозе.

Лимфоцитопению могут вызвать сепсис, иммунодефицит наследственного или приобретенного характера (при лучевой болезни, ВИЧ-инфекции, милиарном туберкулезе, белковом голодании, лечении иммунодепрессантами), хронический стресс и гиперкортицизм, введение глюкокортикоидов, вызывающих апоптотическую гибель лимфоцитов.

Моноцитопения наблюдается при всех состояниях, которые сопровождаются угнетением миелоидного ростка костномозгового кроветворения (например, лучевая болезнь, тяжелые септические состояния, агранулоцитоз).

Патогенез. В основе развития лейкопении лежат следующие механизмы:

- угнетение лейкопоэза;
- нарушение выхода зрелых лейкоцитов из костного мозга в кровь;
- разрушение лейкоцитов в кроветворных органах и крови;

- перераспределение лейкоцитов в сосудистом русле;
- ускорение выхода лейкоцитов из организма.

Главным следствием лейкопении является ослабление реактивности организма, обусловленное снижением фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов и уменьшением роли лимфоцитов в гуморальных и клеточных иммунных реакциях не только в результате сокращения их общего количества, но и возможного сочетания лейкопении с продукцией функционально неполноценных лейкоцитов. У таких больных отмечается склонность к инфекционным и опухолевым болезням, особенно при наследственной нейтропении, а также дефиците Т- и В-лимфоцитов. Яркими примерами тяжелой ареактивности организма служат синдром приобретенного иммунодефицита вирусной (СПИД) и радиационной этиологии, агранулоцитоз и алиментарно-токсическая алейкия.

Агранулоцитоз — резкое уменьшение количества (до 0,75 Г/л и менее) нейтрофильных гранулоцитов в крови на фоне лейкопении (1 Г/л и менее).

Классификация. По этиологии агранулоцитоз подразделяют на *приобретенный* и *наследственный*, по механизму возникновения — на *миелотоксический* (поражение костного мозга) и *иммунный* (разрушение клеток гранулоцитарного ряда антилейкоцитарными антителами).

Этиология. В развитии *приобретенного агранулоцитоза* основную роль играют те же факторы, которые вызывают нейтропению: некоторые лекарственные средства (особенно амидопирин, сульфаниламидные, цитостатические препараты, аминазин), бензол, спорофузарин, дефицит белков, цианокобаламина и фолиевой кислоты, ионизирующее излучение, вирусные инфекции, коллагенозы, антинейтрофильные антитела, изоиммунный конфликт матери и плода по антигенам нейтрофильных гранулоцитов, метастазы опухолей, лейкозные клоны в костном мозге.

Причиной *наследственного агранулоцитоза* является генетический дефект продукции и созревания гранулоцитов в костном мозге или их выхода в кровь.

Патогенез. Основой *приобретенного миелотоксического агранулоцитоза* могут быть следующие механизмы:

- прямое повреждающее действие этиологических факторов (ионизирующее излучение, вирусы) на клетки — предшественники гранулоцитопоэза или на их микроокружение в костном мозге;
- летальная мутация в клетках гранулоцитопоэза под влиянием радиации, вирусов, токсических производных бензола;
- тяжелые нарушения метаболизма лейкопоэтических клеток (синтеза ДНК) под действием цитостатических препаратов, дефицита витаминов (В₁₂ и фолиевой кислоты), усиление свободнорадикального окисления, в том числе за счет угнетения систем антиоксидантной защиты.

Механизм *приобретенного иммунного агранулоцитоза* связан с образованием антилейкоцитарных антител к нормальным антигенам нейтрофилов вследствие мутаций в иммунной системе, когда появляется запрещенный клон лимфоцитов.

Механизм развития *наследственного агранулоцитоза* обусловлен генетическим дефектом гранулоцитопоэза.

Например, у пациентов с *синдромом Костманна* (наследование по аутосомно-рецессивному типу) нарушены созревание и дифференцировка нейтрофильных

гранулоцитов в стадии промиелоцит—миелоцит. Мутация приводит к потере чувствительности промиелоцитов к действию КСФ.

Клинические проявления агранулоцитоза, как и нейтропении, связаны с резким ослаблением фагоцитарной функции нейтрофильных гранулоцитов. Тяжелая форма агранулоцитоза характерна для алейкии.

Алейкия — поражение костного мозга с резким угнетением и даже полным отсутствием миелопоэза и лимфопоэза.

Алиментарная токсическая алейкия развивается в результате использования в рационе зерна, перезимовавшего на поле и зараженного плесневыми грибами, которые образуют токсические вещества (например, спорофузарин). При этом наблюдается панцитопения — резкое уменьшение количества лейкоцитов (алейкия), эритроцитов (анемия) и тромбоцитов (тромбоцитопения). Устранение защитной функции лейкоцитов обуславливает возникновение некротически-воспалительных поражений миндалин (ангина), кожи, слизистых оболочек рта, носа, глотки, кишечника, бронхов. При значительном снижении иммунитета (под действием эрготоксина — алкалоида спорыньи — гриба, паразитирующего на зерне ржи, других злаков) может развиваться некротическое поражение мягких тканей лица и рта — нома, или водяной рак.

Качественные изменения лейкоцитов в крови

Классификация. Качественные изменения в крови проявляются как:

- дегенеративные изменения лейкоцитов;
- нарушение соотношения зрелых и незрелых форм лейкоцитов в крови как в сторону увеличения количества незрелых (дозревающих клеток V класса), так и преобладания зрелых форм лейкоцитов (VI класс) на фоне отсутствия их предшественников;
- цитохимические, цитогенетические и антигенные изменения лейкоцитов (особенно характерны для лейкозов);
- функциональные нарушения лейкоцитов (прежде всего фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов и участия лимфоцитов в иммунных реакциях).

Дегенеративные изменения лейкоцитов характеризуются следующими признаками:

- *анизоцитоз* (разные размеры клеток);
- *токсигенная зернистость* (многочисленные азурофильные гранулы) в нейтрофильных гранулоцитах, *тельца Князькова—Деле* (крупные базофильно окрашенные комочки цитоплазмы), *зерна Амато* (овальные образования бледно-голубого цвета, содержащие красные и красно-фиолетовые зерна); *вакуоли в цитоплазме и ядре*;
- *исчезновение обычной зернистости в гранулоцитах*;
- *пикноз* или *набухание ядра*, его *гипер-* или *гипосегментация*, кольцевидная форма ядра, отличия в степени зрелости ядра и цитоплазмы, *кариорексис*;
- *цитоллиз* (см. рис. III, цвет. вкл.).

Дегенеративным изменениям часто подвергаются нейтрофильные гранулоциты и моноциты. Причиной их возникновения является продукция лейкоцитов с нарушенным обменом веществ (при лейкозе, наследственной ферментопатии), что и обуславливает структурные аномалии, а также повреждение лейкоцитов в кроветворных органах и крови под влиянием различных патогенных факторов (бактерий, вирусов, антител).

Наличие дегенеративных изменений лейкоцитов (токсигенной зернистости, вакуолизации и др.) может быть одним из диагностических показателей тяжелой интоксикации организма (при алкоголизме, гнойно-септических болезнях, крупозной пневмонии, скарлатине, гангренозном аппендиците, острой дистрофии печени и др.). Гиперсегментация нейтрофильных гранулоцитов характерна для мегалобластной анемии. Кольцевидная форма ядра наблюдается при тяжелом алкоголизме.

Нарушение соотношения зрелых и незрелых форм лейкоцитов в крови

Появление незрелых форм лейкоцитов в крови обусловлено нарушением созревания их в кроветворной ткани и повышением проницаемости костномозгового барьера. Эти изменения обычно происходят на фоне усиленной продукции лейкоцитов в результате как реактивной, так и опухолевой гиперплазии лейкопоэтической ткани.

Преобладание в крови зрелых, сегментоядерных клеток гранулоцитарного ряда (прежде всего нейтрофильных гранулоцитов) при отсутствии их предшественников (палочкоядерных гранулоцитов и метамиелоцитов) и наличие дегенеративных изменений в клетках связано с угнетением костномозгового кроветворения.

Классификация. К нарушениям соотношения зрелых и незрелых форм лейкоцитов относятся:

- *сдвиг лейкоцитарной формулы (или ядерный сдвиг нейтрофильных гранулоцитов):*
- *лейкемоидная реакция.*

Таблица 19. Ядерный сдвиг нейтрофильных гранулоцитов

Лейкоциты	Общее количество лейкоцитов, Г/л	Нейтрофильные гранулоциты, %					Дегенеративные изменения нейтрофилов
		Промие-лоциты	Миело-циты	Метамие-лоциты (юные)	Палочко-ядерные	Сегмен-тоядер-ные	
Норма	4—9	—	—	0—1	1—6	51—67	—
<i>Ядерный сдвиг влево</i>							
Регенеративный	> 9 до 20	—	—	↑	↑	↓	—
Гиперрегенера-тивный	> 20 4—9 < 4	+	+	↑↑	↑↑	↓	—
Дегенеративный	< 4	—	—	—	↑↑	↓↓	+

Лейкоциты	Общее количество лейкоцитов, Г/л	Нейтрофильные гранулоциты, %					Дегенеративные изменения нейтрофилов
		Промиелоциты	Миелоциты	Метамиелоциты (юные)	Палочкоядерные	Сегментоядерные	
Регенеративно-дегенеративный	> 9 до 20	—	—	↑	↑	↓	+
Ядерный сдвиг вправо	< 4	—	—	↓	↓	↑	+

Ядерный сдвиг нейтрофильных гранулоцитов. На основании расположения нейтрофильных гранулоцитов в лейкоцитарной формуле по Арнету и Шиллингу (табл. 19; в *левой части* формулы расположены незрелые несегментированные клетки — палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты, метамиелоциты или юные, миелоциты, в *правой части* — зрелые сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты, ядра которых имеют два сегмента и более) выделяют:

- ядерный сдвиг нейтрофильных гранулоцитов влево — при увеличении количества молодых, незрелых форм нейтрофильных гранулоцитов;
- ядерный сдвиг вправо — в случае преобладания зрелых нейтрофильных гранулоцитов с 5—6 сегментами (гиперсегментация ядер) на фоне отсутствия предыдущих молодых форм нейтрофильных гранулоцитов.

Выделяют несколько видов **ядерного сдвига влево**:

- **регенеративный сдвиг** — показатель реактивной активации гранулоцитопоза при остром воспалении; на фоне умеренного лейкоцитоза (до 20 Г/л) определяется повышенное содержание палочкоядерных гранулоцитов и метамиелоцитов; наблюдается при гнойных инфекциях, гемолизе эритроцитов;

- **гиперрегенеративный сдвиг (лейкемический)** отражает чрезмерную гиперплазию лейкопоэтической ткани с нарушением созревания клеток и выраженным омоложением состава крови; резко возрастает количество палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов и метамиелоцитов, появляются миелоциты, единичные промиелоциты; общее количество лейкоцитов сначала может превышать 20 Г/л, затем снижается до нормы и ниже; такой сдвиг характерен для острого воспаления, лейкомоидных реакций миелоидного типа, хронического миелолейкоза;

- **регенеративно-дегенеративный сдвиг** возникает вследствие нарушенного созревания лейкоцитов и гиперпродукции в костном мозге патологически измененных лейкоцитов; проявляется умеренным лейкоцитозом, иногда нормальным количеством лейкоцитов, в мазке крови — увеличением количества палочкоядерных гранулоцитов, метамиелоцитов *с признаками дегенерации*, что возможно при длительном течении инфекции (сепсисе), когда ресурсы миелопоэза истощаются;

- **дегенеративный сдвиг** свидетельствует об угнетении и значительном нарушении лейкопоэза, когда увеличивается количество палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов *с дегенеративными изменениями* на фоне *лейкопении*, уменьшения количества сегментоядерных форм и отсутствия метамиелоцитов; такой

сдвиг может возникать при сепсисе, тяжелой интоксикации организма, когда нарушается как деление, так и созревание лейкоцитов.

Ядерный сдвиг вправо с преобладанием зрелых сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов с большим количеством сегментов и при уменьшении количества или отсутствии их предшественников — палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов и метамиелоцитов; наблюдается на фоне лейкопении и является показателем значительного угнетения лейкопоэза (лучевая болезнь, мегалобластическая, апластическая анемия, агранулоцитоз, алейкия). В гиперсегментированных нейтрофильных гранулоцитах часто определяются различные дегенеративные изменения цитоплазмы.

Количественную оценку ядерного сдвига лейкоцитарной формулы осуществляют с помощью формулы:

$$\text{Индекс ядерного сдвига} = \frac{\text{Палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты} + \text{метамиелоциты} + \text{миелоциты}}{\text{Сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты}}$$

При ядерном сдвиге влево индекс составляет более 0,10, при сдвиге вправо — менее 0,05.

Лейкемоидная реакция также относится к нарушениям соотношения зрелых и незрелых форм лейкоцитов.

Лейкемоидная реакция — изменения в крови и костном мозге в виде увеличения количества незрелых форм лейкоцитов, подобно лейкозу.

Она отличается от лейкоза по:

- *этиологии* (чаще всего известна причина);
- *патогенезу* (реактивная гиперплазия лейкопоэтической ткани без ее неопластической трансформации);
- *клиническому течению* (часто носит временный обратимый характер).

Классификация. В зависимости от того, пролиферация каких ростков кроветворения послужила причиной соответствующих изменений картины крови, различают лейкемоидные реакции миелоидного и лимфоцитарного типов.

К лейкемоидным реакциям *миелоидного типа* относятся *псевдобластная, промиелоцитарная, нейтрофильная, эозинофильная* (“большая эозинофилия”), *базофильная и моноцитарная реакции*.

Среди лейкемоидных реакций *лимфоцитарного типа* выделяют *лейкемоидные реакции с преобладанием атипичных лимфоцитов* или *лимфоцитов типичной структуры*.

Этиология. Причинами *лейкемоидных реакций миелоидного типа* служат в основном те, которые приводят к нейтрофильному, базофильному, эозинофильному лейкоцитозу.

Одной из распространенных причин *лейкемоидных реакций лимфоцитарного типа* являются вирусы. Так, вирус Эпштейна—Барр и цитомегаловирус вызывают инфекционный мононуклеоз, энтеровирус семейства Коксаки — острый инфекционный лимфоцитоз (болезнь Смита). Вирусы кори и краснухи также могут обусловить возникновение лимфоцитарной лейкемоидной реакции.

К развитию лейкемоидной реакции этого типа также приводят нарушения иммунной системы при аутоиммунных болезнях (эндокринопатии, системная красная волчанка и др.), реакции “трансплантат против хозяина”, резус-несовместимости матери и плода, обуславливающей гемолитическую болезнь новорожденных.

Патогенез. Основным механизмом возникновения лейкемоидных реакций различного типа — это повышенная пролиферация соответствующего ростка гемопоэза костного мозга поликлонального характера, что отличает лейкемоидные реакции от опухолевых болезней — лейкозов, которым на первом этапе развития присуща моноклональная пролиферация неопластических клеток. Бластные клетки при лейкемоидных реакциях не имеют антигенных маркеров и хромосомных аномалий, а также не подвергаются цитохимическим изменениям, свойственным лейкозам. При некоторых видах лейкемоидных реакций миелоидного типа появление незрелых форм нейтрофильных гранулоцитов в крови может быть связано с быстрым и значительным выходом их из костного мозга.

Картина крови. Для лейкемоидных реакций миелоидного и лимфоцитарного типов характерно резкое увеличение общего количества лейкоцитов (чаще до 50 Г/л и более) с абсолютным нейтрофилезом, эозинофилией, базофилией, моноцитозом и лимфоцитозом согласно типу лейкемоидной реакции.

При *миелоидной лейкемоидной реакции* наблюдаются гиперрегенеративный сдвиг лейкоцитарной формулы влево (до миелоцитов и промиелоцитов) или дегенеративный ядерный сдвиг (до 40 % палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов при токсикоинфекциях, вызванных *E. coli*). К наиболее распространенным дегенеративным изменениям лейкоцитов относятся вакуолизация ядер и цитоплазмы, токсигенная зернистость в нейтрофильных гранулоцитах.

При *лимфоцитарной лейкемоидной реакции* общее количество лейкоцитов иногда достигает 200 Г/л (инфекционный лимфоцитоз), а содержание лимфоцитов в лейкоцитарной формуле — 90 %. Кроме морфологически типичных лимфоцитов при этом типе лейкемоидной реакции могут появляться (например, при инфекционном мононуклеозе) моноцитоподобные лимфоциты — *виروциты*.

Гемобластоз. Лейкоз

Гемобластоз — клональная опухолевая болезнь, возникающая из кроветворных клеток.

Классификация. В основу классификации опухолевых болезней кроветворной ткани (ВОЗ, 2008) положены морфологические, цитохимические, иммунологические, цито-, молекулярно-генетические особенности гемобластозов. Учтены также клональность и уровень дифференцировки неопластических клеток. Выделены следующие основные виды гемобластоза:

- лейкозы;
- лимфомы.

Лейкоз — опухоль, возникающая из кроветворных клеток костного мозга.

Классификация. Различают *острый* и *хронический лейкоз* не только по продолжительности болезни (современные методы лечения позволяют продлевать жизнь больным острым лейкозом до нескольких лет или полностью излечивать

их), но и по тому, насколько лейкозные клетки способны дифференцироваться до зрелых, что определяет морфологический состав опухоли.

Острый лейкоз — это злокачественная опухоль, состоящая из бластных клеток I, II, III, IV классов гемопоэза, которые потеряли способность к созреванию (рис. IV, см. цвет. вкл.).

Хронический лейкоз — опухоль, состоящая преимущественно из дозревающих и зрелых клеток V и VI классов, поскольку основная масса лейкозных клеток способна дифференцироваться до зрелых форм.

На основании *морфологических, цитохимических и иммунологических показателей* различают следующие виды острых и хронических лейкозов:

I. Острые лейкозы:

1. Миелобластные острые лейкозы:

- недифференцированный острый лейкоз;
- миелобластный острый лейкоз с разной степенью созревания бластов и различными цитогенетическими аномалиями;
- промиелоцитарный острый лейкоз;
- миеломонобластный и монобластный острый лейкоз;
- мегакариобластный острый лейкоз;
- эритролейкоз (острый эритромиелоз).

2. Лимфобластные острые лейкозы:

- В-клеточного происхождения (из предшественников В-клеток; к этой группе относится лимфома Беркитта);
- Т-клеточного происхождения (из предшественников Т-клеток).

II. Хронические лейкозы:

1. Хронические миелопролиферативные лейкозы (заболевания)¹:

- хронический миелолейкоз (рис. V, см. цвет. вкл.);
- хронический нейтрофильный лейкоз;
- хронический эозинофильный лейкоз;
- эритремия;
- эссенциальная тромбоцитемия.

2. Хронические лимфопролиферативные лейкозы (заболевания):

- хронический лимфолейкоз (В- и Т-клеточные лейкозы, состоящие из зрелых В- и Т-лимфоцитов; рис. VI, см. цвет. вкл.);
- волосатоклеточный лейкоз;
- миеломная болезнь;
- макроглобулинемия Вальденстрема;
- болезнь тяжелых цепей.

Кроме того, различают формы лейкозов *по количеству лейкоцитов в крови* (Дамешек, 1958): *лейкопеническую* (количество лейкоцитов менее 4 Г/л); *алейкемическую* с нормальным уровнем лейкоцитов в пределах 4—9 Г/л; *сублейкемическую* (уровень лейкоцитов от 9 до 50 Г/л); *лейкемическую* с уровнем лейкоцитов свыше 50 Г/л (возможно 200—500 Г/л и более).

¹Миелопролиферативные заболевания — это болезни, основой которых является опухолевая трансформация стволовых клеток — предшественников миелопоэза с сохранением их способности дифференцироваться до зрелых клеток (пролиферация может быть преимущественно как одного, так и всех трех ростков кроветворения — гранулоцитарного, эритроцитарного, тромбоцитарного).

Лимфома — общее название злокачественных опухолей, образующихся из лимфоидных клеток, которые содержатся преимущественно вне костного мозга (в лимфатических узлах, селезенке, скоплениях лимфоидной ткани в различных органах, например, в кишечнике, околоносовых пазухах и др.) и большей частью характеризуются локальным ростом. Поражение костного мозга и кроветворных органов возможно при лейкемизации лимфомы. Согласно современным представлениям, отдельные виды лимфомы и лимфолейкозы — это одно заболевание с различными гематологическими проявлениями, которые зависят от стадии.

Классификация злокачественных лимфом:

1. Лимфогранулематоз (болезнь или лимфома Ходжкина).
2. Неходжкинские злокачественные лимфомы.

По морфологии различают следующие неходжкинские злокачественные лимфомы: лимфому (лейкоз) В- и Т-клеточную, которая в свою очередь делится на лимфому из клеток — предшественников В- и Т-клеток или из зрелых В- и Т-лимфоцитов. Существует несколько морфологических вариантов неходжкинских злокачественных лимфом.

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) — злокачественная опухолевая болезнь лимфатической системы с образованием в лимфатических узлах полиморфноклеточных гранулем, содержащихся атипичные многоядерные клетки Березовского—Рида—Штернберга неустановленной этиологии (допускается как макрофагально-моноцитарное, так и лимфоцитарное их происхождение).

Этиология. Причины возникновения опухолевых болезней крови рассматриваются преимущественно на примере лейкозов и лимфом. Установлена роль онкогенных вирусов, ионизирующего излучения, химических онкогенных веществ, генетических факторов.

Онкогенные вирусы обуславливают:

- Т-клеточный лимфолейкоз (лимфому) человека (ретровирус типа С — HTLV-I), вирус и антитела к которому определяются не только у больных, но и у контактировавших с ними здоровых лиц (возможна передача вируса Т-клеточного лейкоза при переливании крови, половом контакте, трансплацентарно, подобно вирусу СПИД — HTLV-III);
- злокачественную В-лимфому Беркитта (ДНК-содержащий герпесвирус Эпштейна—Барр);
- лейкоз птиц, мышей, кошек, крупного рогатого скота, обезьян и других животных (С-тип РНК-содержащих вирусов); вирусы передаются с калом, мочой, выделениями из носа и глотки и от матери потомкам (например, при висцеральном лимфоматозе кур);
- лейкоз у экспериментальных животных (в случае введения здоровым животным бесклеточных фильтратов лейкозных клеток больных животных и людей).

Косвенным показателем этиологической роли РНК-содержащих онкогенных вирусов в возникновении лейкозов человека является наличие в лейкозных клетках *обратной транскриптазы* (РНК-зависимой ДНК-полимеразы). Ген, кодирующий этот фермент, содержится в геноме ретровируса и обеспечивает синтез ДНК-копии РНК-содержащего вируса.

Ионизирующее излучение служит причиной радиационного лейкоза, доказательством чего является:

- повышенная заболеваемость острым и хроническим миелолейкозом жителей Хиросимы и Нагасаки, которые пережили атомный взрыв в 1945 г. (так называемые хибакуси), особенно находившихся в радиусе 2 км от эпицентра;
- рост распространенности лейкоза у больных, получавших лучевую терапию по поводу злокачественных болезней различной локализации, лимфогранулематоза, других видов гемобластоза, а также анкилозирующего спондилоартрита, у детей, облученных *in utero*, а также у радиологов и рентгенологов;
- развитие лейкоза у лабораторных животных (мышей, крыс) при условии однократного действия высоких доз и продолжительного действия низких доз ионизирующего излучения.

Химические онкогенные вещества могут вызвать:

- острый лейкоз и лимфому при профессиональном контакте людей с бензолом, красками, смазочными маслами, пестицидами и др.;
- вторичный острый лейкоз, чаще миелобластный, на фоне лечения лейкозов некоторыми лекарственными средствами, обладающими мутагенным действием (цитостатические препараты, иммунодепрессанты, бутадиион, левомецетин), а также после лечения гемобластоза алкилирующими препаратами (миелосан, мелфалан, циклофосфамид);
- лейкоз у экспериментальных животных после введения бензола и его производных, бензантрацена (экзогенных мутагенов), производных триптофана, тирозина, индола (эндогенных мутагенов), а также бензольных экстрактов из тканей больных лейкозом.

Генетические факторы также играют этиологическую роль в развитии лейкоза и лимфомы, о чем свидетельствуют:

- родственный лейкоз (хронический лимфолейкоз с наследованием по доминантному и рецессивному типу);
- высокая заболеваемость лейкозом в некоторых этнических группах населения;
- конкордантность по форме, клинической и гематологической картине лейкоза у 1/3—1/4 однояйцевых близнецов;
- повышенная частота развития лейкоза у больных с хромосомными аномалиями (при синдромах Клайнфельтера, Тернера; у детей с болезнью Дауна частота острого миелобластного лейкоза в 20 раз выше, чем среди лиц с нормальным количеством хромосомы 21), наследственными дефектами иммунной системы (синдромы Вискотта—Олдрича, Луи-Бар);
- хромосомные мутации (транслокация, делеция, инверсия) у 80—90 % больных острым и хроническим миелолейкозом и у 50 % больных хроническим лимфолейкозом; так, хронический миелолейкоз характеризуется наличием аномальной филадельфийской (Ph^t) хромосомы (открыта в 1960 г. Ноуэллом и Хангерфордом в Филадельфии), образовавшейся в результате транслокации сегмента хромосомы 9 в хромосому 22 (наблюдается у 90—97 % больных);
- экспериментальные данные о высокой (60—90 %) заболеваемости лейкозом у инбредных мышей генетически чистых линий.

Патогенез. Под влиянием этиологических факторов (онкогенных вирусов, ионизирующего излучения, химических мутагенов) происходит *опухолевая транс-*

формация кроветворных клеток, преимущественно стволовых, полустволовых, клеток — предшественников лимфо- и миелопоэза, следствием чего является возникновение опухоли.

Для лейкоза характерно первичное образование неопластического клона в костном мозге, для лимфомы — в лимфатических узлах и лимфоидной ткани различных органов.

Наиболее распространены следующие *механизмы опухолевой трансформации* кроветворных клеток:

- встраивание вирусного онкогена ДНК-содержащих вирусов или ДНК-копии ретровирусов в геном клетки с дальнейшим синтезом онкобелков;
- преобразование протоонкогенов в клеточные онкогены и их повышенная экспрессия или дерепрессия в результате точечной мутации, транслокации, образования химерических генов, амплификации и др.;
- репрессия антионкогенов, кодирующих антионкопротеины — индукторы апоптоза, адгезивные протеины (необходимы для включения контактного торможения пролиферации клеток), при участии мутационного и эпигеномного механизмов онкогенеза.

В патогенезе лейкоза можно выделить две стадии — моноклоновую и поликлоновую (О.И. Воробьев, 1985).

Моноклоновой стадии лейкоза (относительно доброкачественной) присущи следующие особенности:

- активно пролиферирующие клетки образованного лейкозного клона характеризуются *одинаковым гено- и фенотипом*, имеют одни и те же маркеры — антигенные, хромосомные, биохимические. При хронической форме лейкоза они внешне похожи на нормальные клетки крови. При остром лейкозе (кроме отдельных, так называемых недифференцированных форм) возможна цитохимическая и иммунологическая идентификация бластных клеток;
- наиболее характерной *цитохимической* особенностью лейкозных бластов в случае острого промиелоцитарного лейкоза является положительная реакция на миелопероксидазу и липиды с суданом черным; при остром монобластном лейкозе — реакция на кислую фосфатазу, неспецифическую эстеразу (α -нафтилацетатэстераза); остром лимфобластном лейкозе — PAS-реакция (ШИК-реакция) на гликоген;
- отсутствие или снижение способности лейкозных клеток к созреванию обуславливает *накопление активно пролиферирующих опухолевых клеток* (нормальные клетки крови после 4—6 делений начинают дифференцироваться до зрелых клеток, уже лишенных митотической активности). Нарушение в лейкозных клетках апоптоза (например, устранение гена *p53*) способствует *увеличению* в лейкозном клоне количества *долгоживущих клеток*, для размножения которых не нужны ростовые стимуляторы, так как они автономно регулируют свое деление. Это обуславливает тот факт, что клон опухолевых клеток, имеющий преимущества перед нормальными кроветворными клетками, заполняет костный мозг, постепенно их вытесняя. Однако на первом этапе развития лейкоза (который может быть очень коротким при острой его форме) одновременно с опухолевыми клетками образуются и нормальные клетки крови;
- лейкозные клетки *рано метастазируют* из костного мозга в кровь и распространяются по всей системе крови (принцип “чувства дома” — homing-effect).

Они попадают в лимфатические узлы, селезенку, печень, которые могут увеличиваться в размерах вследствие гиперплазии в них лейкозных клеток (лимфаденопатия, гепатоспленомегалия). За пределами системы крови лейкозные инфильтраты отсутствуют;

- наблюдается *отсутствие значительных изменений со стороны других систем организма*, кроме наличия характерных для определенной формы лейкоза гематологических нарушений.

Поликлоновая стадия развития лейкоза (более злокачественная, терминальная) изменяет моноклоновую стадию вследствие *опухолевой прогрессии*, присущей любой опухоли. Для этой стадии характерны:

- возникновение спонтанной и индуцированной мутации в результате нестабильности геномов опухолевых клеток под действием первичного или новых мутагенных факторов. Это обуславливает образование вместо одного клона лейкозных клеток нескольких новых клонов. Опухоль становится *гено- и фенотипично неоднородной*;

- злокачественность — лейкозные клетки становятся морфологически и цитохимически недифференцированными, полностью теряют функции (синтез иммуноглобулинов, ферментов, фагоцитоз), которые в определенной степени были им присущи в моноклоновой стадии. В кроветворных органах и крови увеличивается количество бластных клеток с дегенеративными изменениями ядра и цитоплазмы (*бластный криз*);

- осуществление отбора, вследствие чего уничтожаются клетки тех клонов, на которые действовали факторы иммунной защиты, гормоны, цитостатические препараты, ионизирующее излучение (в процессе лучевой терапии). Доминирование клонов опухолевых клеток, наиболее резистентных к влияниям этих факторов. обуславливает *неэффективность лечения лейкоза в поликлоновой стадии*;

- вытеснение интенсивно пролиферирующими лейкозными клетками в костном мозге нормальных кроветворных клеток, что угнетает нормальное кроветворение и иммунную систему и приводит к *развитию анемического, геморрагического и иммунодефицитного синдромов*;

- распространение лейкозных клеток за пределы системы крови с *образованием лейкозных инфильтратов в различных органах*.

Клинические проявления лейкоза приведены ниже.

Гематологический синдром:

- Общее количество лейкоцитов в крови зависит от вида, стадии лейкоза (моноклоновая или поликлоновая) и особенностей течения болезни. Поэтому различают лейкемическую, сублейкемическую, алейкемическую и лейкопеническую формы лейкоза.

- *Острый лейкоз* сопровождается появлением в крови лейкозных бластных клеток (от 10 до 90 %), идентифицируемых с помощью цитохимических и иммунных методов исследования. Наблюдается лейкемический провал — отсутствие переходных форм между бластными и зрелыми клетками. Это связано с резким уменьшением способности опухолевых клеток к дифференцировке.

- *Хронический миелолейкоз* характеризуется увеличением количества нейтрофильных гранулоцитов (метамиелоцитов, палочкоядерных, сегментоядерных) с ядерным сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов, промиелоцитов

и единичных миелобластов. Может увеличиваться количество эозинофильных и базофильных гранулоцитов (эозино-базофильная ассоциация). Наблюдаются дегенеративные изменения клеток. В терминальной стадии наступает бластный криз, при котором в крови резко возрастает количество бластных клеток — миелобластов и недифференцированных бластов.

- *Хронический лимфолейкоз* (преимущественно встречается В-лимфоцитарный вариант лейкоза) характеризуется лимфоцитозом, при котором 80—98 % лимфоцитов представлены малыми зрелыми клетками; наблюдаются единичные пролимфоциты и лимфобласты, тени Гумпрехта (лимфоциты в состоянии лизиса). Бластный криз при этой форме лейкоза возникает относительно поздно.

- При *всех видах лейкоза* нарушается нормальный гемопоэз, так как лейкозные клетки не только замещают кроветворную паренхиму костного мозга, но и тормозят дифференцировку нормальных стволовых клеток. Вследствие угнетения гемопоэза при остром лейкозе возникает панцитопения — уменьшение количества всех нормальных клеток крови.

- *Анемия* при лейкозе по механизму своего возникновения является преимущественно гипопластической и метапластической, частично — гемолитической. Аутоиммунный гемолиз эритроцитов наблюдается при хроническом лимфолейкозе. Кроме того, в результате геморрагического синдрома может развиваться постгеморрагическая анемия.

- *Геморрагический синдром* при лейкозе обусловлен не только тромбоцитопенией, но и функциональной неполноценностью лейкозных тромбоцитов (тромбоцитопатия) и поражением стенок кровеносных сосудов лейкозными инфильтратами (геморрагическая вазопатия). Нередко сильное кровотечение служит причиной летального исхода.

- *ДВС-синдром* при лейкозе является следствием значительных нарушений в системе гемостаза. Лейкозные клетки способны к секреции прокоагулянтов. Так, при остром промиелоцитарном лейкозе опухолевые клетки продуцируют тромбопластин, что приводит к внутрисосудистому свертыванию крови, а также протеиназы, ингибирующие факторы VII, XII, XIII, и активаторы плазминогена. Все это вызывает сначала повышенное тромбообразование, а затем кровотечение.

Синдром иммунологической недостаточности и снижение неспецифической противомикробной резистентности вследствие депрессии нормального грануло-, моно- и лимфоцитопоэза при лейкозе, а также функциональная неполноценность лейкозных лимфоцитов (при лимфолейкозе) и гранулоцитов (при миелолейкозе) обуславливают нарушение фагоцитоза, угнетение гуморальных и клеточных реакций иммунитета, что способствует присоединению вторичной бактериальной и микозной инфекции, активации аутоинфекции.

Синдром внекостномозговых проявлений лейкоза связан с поражением лейкозными инфильтратами различных органов, а также секрецией опухолевыми клетками токсических веществ, которые в значительном количестве высвобождаются при их распаде. Наиболее часто возникают *нейролейкоз, поражение кожи и слизистых оболочек* (гингивит, стоматит и др.), *суставов и костей, других органов* (легких, сердца, почек, яичек) с соответствующей симптоматикой и признаками их функциональной недостаточности.

НАРУШЕНИЕ ГЕМОСТАЗА

Остановка кровотечения после повреждения сосудов и поддержание жидкого состояния крови в циркуляторном русле обеспечивается балансом между системами гемостаза и антигемостаза. Система гемостаза (от греч. *αἷμα* — кровь внутри сосудов, *στάσις* — застой, стояние, остановка) — комплекс механизмов, направленных на образование тромбов, восстановление целостности сосудистой стенки и прекращение кровопотери. К этой системе относятся *сосудисто-тромбоцитарный гемостаз*, который обеспечивается сосудистой стенкой, тромбоцитами и другими клетками крови, и *коагуляционный гемостаз (свертывание крови)*, обусловленный плазменными и тканевыми факторами свертывания крови и калликреин-кининовой системой. Система антигемостаза — совокупность механизмов, обеспечивающих жидкое состояние крови в нормальных сосудах, а также обратимый и локальный характер процесса тромбообразования. Она включает *противосвертывающую и фибринолитическую системы*, компоненты которых вырабатываются эндотелием, тромбоцитами, макрофагами, печенью и тучными клетками. Нарушения в любом звене этих систем служат причиной патологии гемостаза.

Классификация. По этиологии нарушения гемостаза подразделяют на *приобретенные и наследственные*.

По патогенезу выделяют:

- *нарушение тромбоцитарных механизмов гемостаза (тромбоцитопения, тромбоцитопатия, тромбоцитоз);*
- *нарушение сосудистого компонента гемостаза (вазопатия);*
- *нарушение коагуляционных и антикоагуляционных механизмов гемостаза (коагулопатия с нарушением I, II, III фаз свертывания крови);*
- *комбинированные — при участии различных механизмов гемостаза (ДВС-синдром, болезнь Виллебранда);*

По направленности изменений выделяют:

- *гипокоагуляцию (снижение свертывания крови);*
- *гиперкоагуляцию (повышение свертывания крови);*
- *комбинированные нарушения (тромбогеморрагические нарушения при ДВС-синдроме, геморрагическом васкулите).*

Геморрагические синдромы

Основным признаком гипокоагуляции является геморрагический синдром.

Геморрагический синдром (устаревший термин — “геморрагический диатез”) — *это патологическое состояние, которое характеризуется повышенной кровоточивостью, повторными, часто длительными кровотечениями, кровоизлияниями, возникающими как произвольно, так и при незначительной травме.*

Геморрагические синдромы вследствие нарушения тромбоцитарного механизма гемостаза

Тромбоцитопения — *уменьшение количества тромбоцитов в крови до 100 Г/л и ниже (норма — 150—400 Г/л, или $150,0—400,0 \cdot 10^9/\text{л}$). Однако спонтанные кровотечения, опасные для жизни, возникают лишь в том случае, если количество тромбоцитов составляет 20 Г/л и менее.*

Классификация. По этиологии выделяют приобретенную и наследственную тромбоцитопению, по механизму возникновения — абсолютную и относительную (перераспределительную и гемодиллюционную).

Этиология. Причины возникновения *абсолютной тромбоцитопении*:

- факторы, которые поражают мегакариоцитарный росток костного мозга и угнетают тромбоцитопоез, — ионизирующее излучение, ВИЧ, вирус гепатита С; химические вещества, особенно цитостатические препараты, тиазидные диуретики; алкоголь; лейкозные инфильтраты; дефицит цианокобаламина и фолиевой кислоты; дисфункция гемопоэтических стволовых клеток (при миелодиспластическом синдроме);

- факторы, которые вызывают разрушение тромбоцитов в результате иммунных реакций, связанных с образованием антител к тромбоцитам, антигенная структура которых изменена под влиянием вирусов, лекарственных средств, а также к неизменным антигенам тромбоцитов вследствие отсутствия иммунологической толерантности (аутоиммунная или идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, или болезнь Верльгофа); при несовместимости тромбоцитарных антигенов матери и плода;

- механическое разрушение тромбоцитов при спленомегалии, искусственных сосудах и клапанах сердца;

- усиленное потребление тромбоцитов при ДВС-синдроме, множественном образовании тромбоцитарных тромбов в сосудах почек при гемолитическом уремическом синдроме у детей;

- наследственный дефект образования тромбоцитов (в том числе при дефиците тромбоцитопоэтина, при комбинированном иммунодефиците Вискотта—Олдрича).

Причиной возникновения *перераспределительной формы относительной тромбоцитопении* может быть спленомегалия, когда в селезенке депонируется приблизительно 90 % тромбоцитов (норма — до 30 %).

Причиной *гемодиллюционной формы относительной тромбоцитопении* является гипергидратация различного генеза.

Патогенез. Выделяют следующие механизмы возникновения *абсолютной тромбоцитопении*:

- уменьшение продукции тромбоцитов;
- усиленное разрушение;
- повышенное потребление тромбоцитов в процессе тромбообразования.

Механизмами развития *относительной тромбоцитопении* могут быть *перераспределение тромбоцитов и гемодиллюция*.

Нарушение гемостаза и кровоточивость при тромбоцитопении обусловлены:

- нарушением формирования тромбоцитарного тромба в результате уменьшения количества тромбоцитов и, следовательно, их участия в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе;

- отсутствием спазма сосудов, нарушением адгезии и агрегации тромбоцитов и снижением свертывания крови, вызванных нарушением высвобождения из тромбоцитов адреналина, АДФ и серотонина, фактора Виллебранда, тромбоксана А₂, тромбоцитарного фактора (ТФ) свертывания крови и т. п.;

- нарушением ретракции сгустка вследствие уменьшения содержания сократительного белка тромбоцитов — тромбастенина;

• угнетением ангиотрофической функции тромбоцитов, что приводит к нарушению целостности стенки микрососудов, их ломкости, вследствие чего эритроциты и другие составные части крови переходят в периваскулярное (околососудистое) пространство (*диapedезная геморрагия с образованием петехий*).

Клинические проявления:

- кровоизлияния в виде петехий (точечные) и пурпура (слившиеся петехии) на коже и слизистых оболочках;
- носовые, желудочные кровотечения, микрогематурия (как правило, при уменьшении количества тромбоцитов ниже 50 Г/л);
- гипо- или гиперплазия костного мозга с соответствующими изменениями мегакариоцитарного ростка;
- положительные эндотелиальные пробы (появление петехий после стандартной нагрузки);
- удлиненное время кровотечения (по методу Айве норма — 3—8,5 мин, по Дьюку — 3—5 мин); обычно нормальные показатели коагулограммы.

Тромбоцитопатия — качественная неполноценность (биохимическая, морфологическая) и дисфункция тромбоцитов.

Классификация. По этиологии тромбоцитопатия может быть наследственной и приобретенной.

Этиология. Наиболее распространенные причины возникновения *приобретенной тромбоцитопатии*:

- действие некоторых лекарственных средств, особенно ацетилсалициловой кислоты (необратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов, что обуславливает прекращение синтеза простагландинов, следствием чего являются нарушения секреции гранул и агрегации тромбоцитов);
- действие токсических веществ экзогенного (этанол) и эндогенного происхождения (при уремии, циррозе печени);
- ионизирующее излучение;
- миелопролиферативные болезни;
- дефицит цианокобаламина, фолиевой и аскорбиновой кислот, железа;
- аутоиммунные болезни;
- влияние продуктов деградации фибрина (при экстракорпоральном кровообращении, ДВС-синдроме).

Причиной возникновения *наследственной тромбоцитопатии* являются генетические дефекты структуры мембраны, гранул и биохимического состава тромбоцитов.

Патогенез. Существуют три *основных механизма развития* тромбоцитопатии:

- продукция патологически измененных тромбоцитов в костном мозге;
- блокада тромбоцитарных рецепторов токсическими метаболитами, макроглобулинами и др.;
- частичная деструкция тромбоцитов в системе крови, а также при экстракорпоральном кровообращении.

Механизм нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и кровоточивости при тромбоцитопатии определяется характером функциональной недостаточности тромбоцитов и является таким же, как и при тромбоцитопении.

Отдельно следует рассмотреть функциональную недостаточность тромбоцитов при такой наследственной тромбоцитопатии, как *ангиогемофилия*, или *болезнь Виллебранда*, фактически относящаяся к *комбинированной патологии с нарушением сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза*. Геморрагический синдром вызван мутацией гена фактора Виллебранда, который содержится в хромосоме 12 и кодирует синтез этого фактора в эндотелиоцитах и мегакариоцитах. Фактор Виллебранда в норме накапливается в тромбоцитах и высвобождается при их дегрануляции. При его отсутствии не происходят адгезия тромбоцитов к коллагену сосудистой стенки, их агрегация и не формируется тромбоцитарный тромб. Кроме того, болезнь Виллебранда одновременно является и коагулопатией с дефицитом фактора VIII, и нарушением первой фазы свертывания крови. Это связано с тем, что фактор Виллебранда образует комплекс с фактором VIII, принимает участие в его стабилизации и транспорте, а также защищает от разрушения.

Приобретенная болезнь Виллебранда чаще всего обусловлена образованием аутоантител к фактору Виллебранда (при системной красной волчанке) или уменьшением его содержания вследствие абсорбции фактора Виллебранда патологическими белками (при миеломной болезни).

Геморрагические синдромы вследствие нарушения сосудистого компонента гемостаза

Геморрагическая вазопатия — поражение сосудов в виде изменения их структуры, химического состава и функциональной неполноценности, что обуславливает нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Классификация. Геморрагическая вазопатия по этиологии может быть наследственной и приобретенной, а последняя — инфекционной, иммунной, токсической, радиационной, медикаментозной, витамин-С-дефицитной, вследствие опухолевого поражения сосудистой стенки.

Этиология. Причины возникновения *приобретенной вазопатии*:

- инфекционные факторы (корь, скарлатина, оспа, геморрагическая лихорадка);
- токсические вещества (при уремии, недостаточности печени; яды насекомых, змей);
- ионизирующее излучение;
- иммунные реакции;
- гипо- и авитаминоз С;
- опухолевое поражение сосудистой стенки лейкозными инфильтратами, при гемангиомах и др.

Наследственные вазопатии вызваны генетическими дефектами синтеза белков, входящих в структуру сосудистой стенки.

Патогенез. Выделяют следующие механизмы возникновения вазопатии:

- *иммунный* — например, при *болезни Шенляйна—Геноха* (пурпура анафилактическая, геморрагический васкулит) иммунные комплексы повреждают стенку микрососудов кожи, суставов, пищеварительного канала, почек;
- *воспалительный* — при повреждении эндотелия сосудов вирусами, бактериями и их токсинами;
- *метапластический* — при гемангиоме и метастазировании опухолей в сосудистую стенку;

- *диспластический* — при нарушении структуры и трофики сосудистой стенки (например, при алиментарном дефиците аскорбиновой кислоты нарушается синтез коллагена);
- *дистрофический* — в случае ослабления ангиотрофической функции тромбоцитов при тромбоцитопении и тромбоцитопатии.

Клинические проявления:

- телеангиэктазии (расширение конечных отделов мелких сосудов при истончении их стенок);
- петехии и пурпура, возникающие вследствие дефекта структур сосудистой стенки;
- кровотечения различной локализации;
- преимущественно нормальные показатели коагулограммы.

Геморрагические синдромы вследствие нарушения коагуляционных и антикоагуляционных механизмов гемостаза

Коагулопатия — геморрагический синдром, вызванный нарушением коагуляционных и антикоагуляционных механизмов гемостаза.

Классификация. По этиологии различают коагулопатию наследственную и приобретенную.

По патогенезу в зависимости от нарушения фаз свертывания крови выделяют протромбиназопатию, или тромбопластинопатию, тромбинопатию и фибринопатию.

Этиология. Причины коагулопатии с нарушением первой фазы свертывания крови — образование протромбиназного комплекса (активной протромбиназы):

- патология печени (снижение продукции факторов VII, IX, X);
- гиповитаминоз К (факторы VII, IX, X синтезируются в печени при участии филохинонов — витаминов группы К);
- дефицит кальция (фактор IV);
- блокада факторов VIII и IX антителами при гемобластозе и диффузных болезнях соединительной ткани, у больных гемофилией А;
- тромбоцитопения и тромбоцитопатия (дефицит ТФ-3);
- избыток экзо- и эндогенных антикоагулянтов (антитромбопластины);
- генетические дефекты синтеза факторов VIII, IX, XI при гемофилии (соответственно гемофилии А, В и С), фактора XII, плазменного калликреиногена (фактора Флетчера), фактора VII (гипопротромбинемия).

Причины коагулопатии с нарушением второй фазы свертывания крови — образование тромбина (фактора II):

- болезни печени и дефицит филохинонов (в случае механической желтухи, энтерита, дисбактериоза, после резекции тонкой кишки), что обуславливает недостаточный синтез в печени витамин-К-зависимого фактора II (протромбина);
- иммунные ингибиторы факторов II, V, VII (например, при лечении стрептомицина сульфатом);
- протеинурия, приводящая к выведению факторов свертывания крови почками;
- инактивация тромбина компонентами антисвертывающей системы — антитромбинами, гепарином (в случае анафилактического шока, передозировка гепарина);

- наследственный дефект синтеза фактора II при наследственной гипопротромбинемии, фактора V — при парагемофилии.

Причины *коагулопатии с нарушением третьей фазы свертывания крови — образование фибрина* (фактора I):

- патологические процессы в легких, печени, сопровождающиеся замедлением синтеза фибриногена;
- травмы (операция) легких, матки, поджелудочной железы, различные виды шока, которые обуславливают усиление фибринолиза в связи с образованием фибринолизина (плазмина);
- передозировка фибринолитических и дефибринирующих препаратов;
- наследственные нарушения синтеза фибриногена, фибринстабилизирующего фактора (фактора XIII).

Патогенез. К основным механизмам возникновения коагулопатии относятся:

- приобретенное и наследственное замедление, а также качественное нарушение синтеза факторов свертывания крови, тромбоцитов и компонентов калликреин-кининовой системы;
- угнетение факторов свертывания крови иммунными ингибиторами — антителами;
- чрезмерное потребление этих факторов в случае усиленного тромбообразования;
- ускорение синтеза или активация эндогенных антикоагулянтов;
- активация фибринолитической системы;
- передозировка антикоагулянтов, фибринолитических и дефибринирующих препаратов.

Ведущими звеньями в патогенезе геморрагического синдрома при коагулопатии, независимо от того, какая фаза свертывания крови нарушена, являются хроническая кровопотеря и ее последствия (анемия, гипоксия), а также морфологические и функциональные изменения в месте кровоизлияний (в суставах, внутренних органах, коже и т. д.).

Клинические проявления:

- длительное кровотечение при травме, хирургических вмешательствах (удаление зубов);
- кровоизлияния (часто в виде гематом — больших скоплений излившейся крови) в подкожную жировую клетчатку, мышцы, суставы и другие органы и ткани, наиболее опасные — в головной мозг;
- гематурия;
- удлиненное время кровотечения;
- изменения коагулограммы в зависимости от вида коагулопатии.

Тромботические синдромы

Гиперкоагуляция, в основе которой лежат нарушения сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, проявляется *локальным тромбозом, тромбофилическим синдромом, ДВС-синдромом.*

Локальный тромбоз — образование артериальных, венозных, внутрисердечных тромбов, а также тромбов в микроциркуляторном русле (определение тромбоза,

классификацию, механизмы развития см. в разделе IX “Патологическая физиология периферического кровообращения”).

Тромбофилический синдром (тромботический синдром, гематогенная тромбофилия, клиническое название — тромбоэмболическая болезнь) — *повышенная склонность к тромбообразованию, обусловленная нарушением систем гемостаза и антигемостаза.*

Классификация. В зависимости от *этиологии* тромбофилический синдром может быть *наследственным* (первичным) и *приобретенным* (вторичным, симптоматическим).

Этиология. К наиболее распространенным причинам возникновения *наследственного тромбофилического синдрома* относятся:

- генетический дефект проакцелерина (фактора V);
- наследственная гипергомоцистеинемия, приводящая к повреждению сосудистой стенки, усилению агрегации тромбоцитов, активации образования тканевого тромбопластина, следствием чего являются артериальный и венозный тромбоз, усиление атерогенеза под влиянием тромбоцитарных цитокинов; в свою очередь атеросклероз также обуславливает тромбоз артерий;
- генетические аномалии синтеза антитромбина III, антикоагулянтных протеинов C и S, которые служат причиной венозного тромбоза;
- наследственные гиперлипопротеидемии, особенно типа I (гиперхиломикронемия) и типа V (повышенная концентрация в крови хиломикронов и ЛПОНП), которые обуславливают развитие атеросклероза и повышенную склонность к тромбообразованию.

Этиологические факторы *приобретенного тромбофилического синдрома:*

- гипергомоцистеинемия, вызванная недостаточностью витаминов B₆, B₉ и B₁₂ (см. главу XIII “Патологическая физиология обмена витаминов”);
- атеросклероз;
- сахарный диабет;
- сепсис (нарушение тромборезистентности сосудистой стенки и активация гемостаза под действием бактериальных токсинов);
- послеоперационный тромбоз как следствие травмы, стресса и гиподинамии, которые способствуют активации свертывания крови;
- нефротический синдром (потеря антитромбина III при значительной протеинурии);
- гиперэстрогенизм (лекарственные средства, контрацептивы, гипергонадизм), приводящий к замедлению синтеза антикоагулянтов и ускорению синтеза прокоагулянтов;
- тромбоцитоз (увеличение количества тромбоцитов до 600 Г/л и более), особенно при гемобластозе (эссенциальная тромбоцитемия, острый мегакариобластный лейкоз, истинная полицитемия), после спленэктомии;
- аутоиммунная тромбофилия, когда аутоантитела к фосфолипидам мембраны фиксируются на тромбоцитах и эндотелиоцитах и активируют гемостаз (при коллагенозах, ВИЧ-инфекции, лечении хлорпромазином);
- злокачественные опухоли, продуцирующие прокоагулянты (фактор III), протеиназы — активаторы фактора X (аденокарцинома молочной железы, легких и др.).

Патогенез. Основными механизмами, которые могут обусловить развитие тромбофилического синдрома, являются:

- снижение антитромботических свойств сосудистой стенки;
- увеличение содержания тромбоцитов в крови (тромбоцитоз);
- повышение функциональной активности свертывающей системы крови за счет усиленного поступления в кровь прокоагулянтов и активаторов свертывания крови;
- снижение антикоагуляционной активности крови и активности фибринолитической системы.

Клинические проявления:

- флеботромбоз, тромбоз флебит, варикозное расширение вен с дальнейшим развитием отеков и трофических нарушений в тканях и органах;
- тромбоз и тромбоэмболия артериальных и венозных сосудов различных органов (легких, сердца, головного мозга, кишечника и др.) с развитием некроза (инфаркта) и функциональной недостаточности этих органов;
- уменьшение времени кровотечения;
- нарушение показателей коагулограммы — увеличение содержания прокоагулянтов и уменьшение компонентов системы антигемостаза.

ДВС-синдром — патология гемостаза, который характеризуется фазовыми изменениями гипер- и гипокоагуляции: начинается с генерализованной активации свертывания крови, обуславливающей образование множественных микротромбов в сосудах микроциркуляторного русла; возникновение тромбоцитопении и коагулопатии потребления, активация системы антигемостаза служат причиной дальнейшего развития гипокоагуляции и геморрагии.

Этиология. Причины возникновения ДВС-синдрома:

- генерализованные инфекции и септические состояния;
- все виды шока и терминальные состояния;
- травмы (в том числе хирургические вмешательства);
- акушерская патология (преждевременная отслойка плаценты, ручное отделение плаценты и др.);
- острый внутрисосудистый гемолиз;
- острые воспалительные процессы с некрозом (острый панкреонекроз, перитонит);
- злокачественные опухоли, в том числе гемобластоз, тяжелые болезни и поражения печени (цирроз, некроз), задержка в матке мертвого плода и т. д.

Патогенез. Ведущим звеном в патогенезе ДВС-синдрома является нарушение баланса между калликреин-кининовой, свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической системами крови и фазовые изменения гемостаза.

Первая фаза ДВС-синдрома — фаза гиперкоагуляции — характеризуется усиленным тромбообразованием в сосудах микроциркуляторного русла. Это связано с активацией системы свертывания крови, начиная с ее первой фазы, которая преимущественно обусловлена внешним (при травмах) и внутренним механизмами свертывания (например, при внутрисосудистом гемолизе).

Активация свертывания крови может возникать:

- при поступлении в сосудистое русло большого количества прокоагулянтов (прежде всего тканевого тромбопластина) и их активаторов (в случае травмы, некроза печени, гемолиза);

- при первичном нарушении эндотелия сосудистой стенки (бактериальными токсинами, вирусом герпеса, ожогами), когда коллаген субэндотелиального слоя вызывает активацию адгезии тромбоцитов;
- вследствие начального повреждения и активации тромбоцитов (непосредственное действие вирусов, бактерий, иммунных комплексов или посредством стимуляции макрофагов).

Таким образом, нарушается такая важная функция системы гемостаза, как сохранение нормального агрегатного состояния крови.

Фибринные микротромбы обуславливают блокаду микроциркуляции и развитие тяжелых дистрофических и функциональных нарушений в органах и тканях (недостаточность почек, надпочечников, легких, мозгового кровообращения и др.), нередко несовместимых с жизнью.

Во **второй фазе ДВС-синдрома** — *фазе гипокоагуляции* — возникает геморрагический синдром с сильным кровотечением, которое сложно остановить. Основой этой фазы является потеря способности крови к свертыванию и агрегации тромбоцитов, количество которых, как и факторов свертывания крови, резко уменьшается благодаря их использованию для образования тромбов в предыдущей фазе (*коагулопатия потребления*). Кроме того, под влиянием тканевых факторов активируются противосвертывающая и фибринолитическая системы крови, что усиливает кровотечение.

Третья фаза ДВС-синдрома может быть *восстановительной (фаза нормализации гемостаза)* и *терминальной*. В последнем случае полное истощение систем гемостаза, антигемостаза и фибринолиза обуславливает тяжелую кровопотерю, постгеморрагическую анемию, некроз тканей, недостаточность функции органов и систем (почек, сердца, головного мозга, легких и др.), в которых возникли расстройства кровообращения вследствие тромбоза или кровопотери. Естественно, что такие изменения носят необратимый характер.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ РАССТРОЙСТВ СИСТЕМНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ СЕРДЦА

В нормальных условиях координированная работа сердца и сосудов обеспечивает кровью органы и ткани согласно их нуждам. В состоянии полного покоя суммарная потребность в крови у взрослого человека составляет около 3 л/(мин · м²). При значительной физической нагрузке она может возрасти в 3—4 раза, а у спортсменов — еще больше.

Большие функциональные возможности системы кровообращения и адекватное приспособление ее к потребностям организма обусловлены тем, что сердце и сосуды имеют тонкую и вместе с тем устойчивую регуляцию. Эта регуляция, как внутрисердечная, так и общая нервно-гуморальная, обеспечивает не только координированную работу различных отделов сердца, его связь с сосудами, но и с другими системами — дыхания и крови. Поэтому на повышение требования к кровообращению реагирует не только сердце (увеличением МОС) или сосуды (изменением тонуса, перераспределением интенсивности регионарного кровообращения), но и система дыхания (увеличением легочной вентиляции, утилизации кислорода тканями) и система кроветворения (активацией эритропоэза).

Патология кровообращения, которая может возникнуть в результате повреждения сердца или сосудов либо нарушения их регуляции, также сопровождается развитием перечисленных выше приспособлений. Благодаря этому длительно могут компенсироваться нарушения в том или ином участке кровообращения, тем не менее, если повреждение значительное, а компенсаторные возможности организма снижены или исчерпаны, то развивается недостаточность кровообращения.

Недостаточность кровообращения — нарушение гемодинамики, которое проявляется в том, что органы и ткани не обеспечиваются нужным количеством циркулирующей крови, а это в свою очередь служит причиной недостаточного обеспечения их кислородом, питательными веществами, нарушений выведения конечных продуктов обмена.

Недостаточность кровообращения может возникнуть в результате ухудшения работы сердца (сердечная недостаточность) или изменения функций сосудов (сосудистая недостаточность). Часто наблюдается комбинированная сердечно-сосудистая недостаточность. Как правило, любая изолированная форма недостаточности в дальнейшем становится смешанной.

Каждая из этих форм недостаточности может протекать остро или хронически и иметь различную степень выраженности, проявляясь в виде компенсированной (скрытой), субкомпенсированной или декомпенсированной (явной) недостаточности.

Работа сердца характеризуется особенностями, связанными с его функционированием, метаболизмом, кровоснабжением и иннервацией, которые определяют качественные отличия патологических процессов, развивающихся в нем.

К ним относятся непрерывность функционирования сердца за счет специализированного аппарата автоматизма и высокий аэробный метаболизм. Даже при максимальном напряжении гликолиза он не может обеспечить более 10—20 % энергетической потребности сердца, что обуславливает высокую чувствительность сердечной мышцы к недостатку кислорода.

Кровоснабжение сердца очень хорошее. Особенности его сосудов являются высокий тонус, который при повышенной нагрузке дает им возможность расширяться в 5—6 раз; наличие анастомозов между артериями четвертого-пятого порядка, а также между артериями и капиллярами и небольшое количество анастомозов между венечными артериями. Поэтому, когда возникает окклюзия магистральной артерии, внутрисердечные анастомозы не способны обеспечить нормальную циркуляцию крови, так как по ним поступает не более 1/4 ее исходного количества.

Поскольку миокард даже в состоянии покоя извлекает из поступающей крови 3/4 кислорода (скелетная мышца в состоянии покоя, например, потребляет лишь 20—30 % кислорода), единственным способом обеспечить повышенную потребность сердца в кислороде является увеличение венечного кровотока. Это делает сердце, как ни один другой орган, зависимым от состояния сосудов, механизмов регуляции венечного кровотока и способности венечных артерий адекватно реагировать на изменения нагрузки.

Сердце очень чувствительно к нарушениям обмена электролитов, от которого зависят автоматизм, проводимость, взаимосвязь возбуждения и сокращения, а также состояние некоторых ферментативных систем. Оно иннервируется симпатической и парасимпатической частями автономной нервной системы, а по насыщенности адренергическими нервными волокнами и по содержанию норадреналина не имеет себе равных среди других органов. Известно, что медиатор симпатической нервной системы усиливает напряжение, возникающее в миокарде, повышает частоту сердечных сокращений, активизирует обмен веществ, потребление кислорода и жирных кислот, обмен ионов кальция и калия. Такое преобладание симпатической иннервации создает предпосылки для повышенной уязвимости миокарда.

Установлено, что мышечные клетки сердца взрослого организма не делятся, не способны к регенерации. Замещение функции погибших клеток и приспособление к длительной повышенной нагрузке происходит только вследствие увеличения размера или количества внутриклеточных структур неповрежденных клеток — их гипертрофии. Определенная регенерация возможна за счет стволовых клеток миокарда.

Независимо от причины возникновения патологического процесса в сердце последствия его типичны — это нарушение кровообращения и кровоснабжения органов и тканей.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Сердечная недостаточность развивается при несоответствии нагрузки на сердце и его способности выполнять работу, которая определяется объемом поступающей в сердце крови, сопротивлением изгнанию крови в аорте и легочном стволе. Таким образом, сердечная недостаточность возникает в том случае, если сердце при

имеющемся сопротивлении не может перекачать в артерии всю кровь, поступающую к нему по венам.

Различают три патофизиологических варианта сердечной недостаточности.

1. *Сердечная недостаточность от перегрузки*, развивающейся при: болезнях, которые обуславливают усиленный приток крови к сердцу или определенному его отделу (например, порок сердца или чрезмерная физическая нагрузка, артериовенозные фистулы); повышение сопротивления сердечному выбросу при гипертензии в сосудах большого или малого круга кровообращения или стенозирующих пороках сердца.

2. *Сердечная недостаточность вследствие повреждения миокарда*, вызванная инфекцией, интоксикацией, гипоксией, авитаминозом, нарушением венечного кровообращения, физическим и психическим перенапряжением, некоторыми наследственными дефектами обмена. В таких случаях недостаточность развивается даже при нормальной или уменьшенной нагрузке на сердце.

3. *Смешанная форма сердечной недостаточности*, возникающая при сочетании повреждения миокарда и его перегрузки (например, при ревматизме, который характеризуется комбинацией воспалительного повреждения миокарда и нарушением клапанного аппарата сердца). Такой вариант сердечной недостаточности наблюдается и в тех случаях, когда вследствие дистрофических изменений или гибели части мышечных волокон сердца на остальные приходится повышенная нагрузка.

Сердечная недостаточность, вызванная перегрузкой.

Механизмы компенсации

Повышенная нагрузка на сердце может быть следствием увеличения объема притекающей крови или усиления сопротивления ее оттоку. Первое наблюдается при физической работе или пороках сердца, сопровождающихся недостаточностью клапанного аппарата. При таких пороках во время диастолы в полость сердца попадает не только кровь, поступающая по нормальным путям, но и кровь, которая вследствие неполного смыкания клапанов выброшена ретроградно из полости во время систолы. То же наблюдается и при врожденных дефектах перегородок сердца. Кроме того, причиной повышенной нагрузки на сердце является возрастание сопротивления оттоку крови, которое возникает вследствие сужения (стеноза) выходного отверстия из полости сердца (например, отверстия легочного ствола или аорты, предсердно-желудочкового отверстия), артериальной гипертензии, генерализованного атеросклероза, пневмосклероза.

В эксперименте различные виды нарушения деятельности сердца изучают посредством создания искусственного порока клапанов или сужения крупных отводящих сосудов — аорты и легочного ствола.

Сердце способно быстро приспособливаться к повышенной нагрузке, компенсируя возможные расстройства кровообращения. При этом, в зависимости от вида нагрузки, срабатывает тот или иной механизм компенсации.

В случае перегрузки объемом крови срабатывает *гетерометрический механизм компенсации* (Франка—Старлинга). Во время диастолы повышается кровенаполнение полостей (или одной полости) сердца, что приводит к интенсивному растяжению мышечных волокон. Результатом такого растяжения является усиленное сокращение сердца во время систолы. Этот механизм обусловлен свойствами кле-

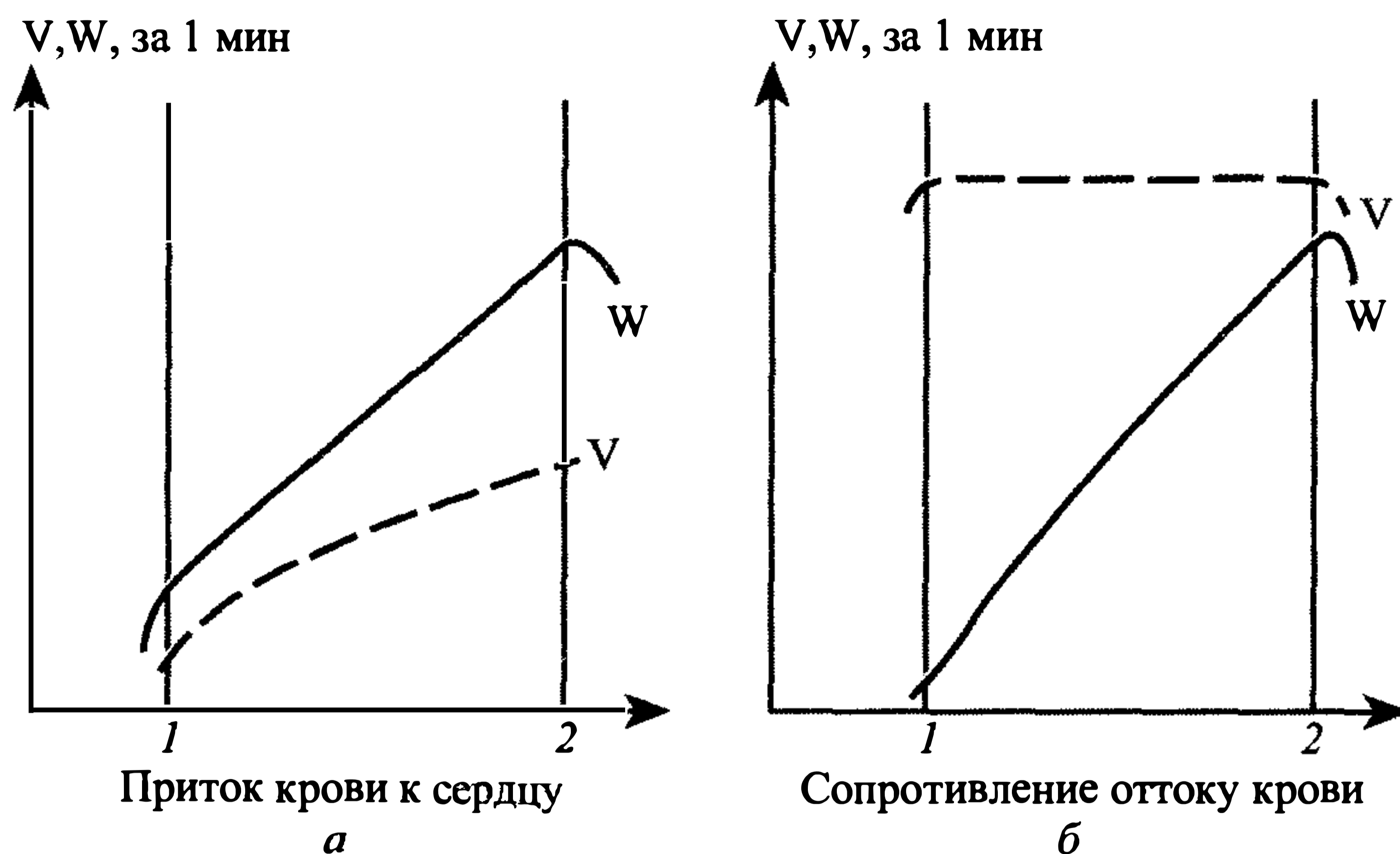


Рис. 46. Зависимость минутного объема сердца (V) от его работы (W) при гетерометрическом (a) и гомеометрическом ($б$) механизмах компенсации (частота сокращений сердца постоянна):
 1, 2 — нижняя и верхняя границы объема притекающей крови и сопротивления ее оттоку, вне которых компенсация не происходит

ток миокарда. В известных пределах нагрузки существует линейная зависимость между объемом поступающей крови и силой сокращения сердца (рис. 46, а).

Тем не менее, если степень растяжения мышечного волокна превышает допустимые пределы, сила сокращения уменьшается. Уменьшение напряжения происходит при растяжении сегмента миокарда свыше 25 % его исходной длины, которая соответствует увеличению объема полости левого желудочка приблизительно на 100 %. При допустимых перегрузках линейные размеры сердца увеличиваются не более чем на 15—20 %. Расширение полостей сердца при этом сопровождается увеличением ударного объема и называется *тоногенной дилатацией*.

При повышенном сопротивлении оттоку крови срабатывает *гомеометрический механизм компенсации*. В этом случае длина мышечного волокна сердца увеличивается незначительно, но повышаются давление и напряжение, возникшие в результате сокращения мышцы в конце диастолы. Сила сокращений сердца увеличивается не сразу, а постепенно, с каждым последующим сокращением сердца, пока не достигнет уровня, необходимого для сохранения постоянства МОС. В известных пределах нагрузки мощность, которая развивается при сокращении сердца, линейно связана с величиной сопротивления оттоку крови. Выход за эти пределы приводит к уменьшению силы сокращения сердца (рис. 46, б).

Энергетически оба механизма компенсации повышенной нагрузки неравноценны. Так, при одинаковом усилении внешней работы сердца, рассчитанном как произведение МОС на среднее систолическое давление в аорте, потребление кислорода сердцем изменится неодинаково, в зависимости от того, чем обусловлено усиление работы — увеличением поступления крови к сердцу или повышением аортального сопротивления. Если работа удвоилась вследствие увеличения МОС в 2 раза, то потребление кислорода возрастает лишь на 1/4; если же работа удвоилась в результате двукратного повышения сопротивления оттоку крови, то потребление кислорода миокардом увеличивается на 200 %. Это объясняется тем.

что при гомеометрическом механизме компенсации для преодоления повышенного сопротивления оттоку крови необходимо значительное повышение систолического давления, которого можно достичь посредством увеличения величины и скорости напряжения мышечного волокна. А именно фаза изометрического напряжения является наиболее энергоемкой и определяет затраты АТФ и потребление кислорода миокардом.

Таким образом, гетерометрический механизм компенсации более экономичный, чем гомеометрический. Этим, возможно, и объясняется более благоприятное течение тех патологических процессов, которые сопровождаются развитием механизма Франка—Старлинга (например, недостаточность клапанов по сравнению со стенозом клапанного отверстия).

Компенсаторным механизмом, обеспечивающим постоянство МОС, также может быть ускорение сокращений сердца — *тахикардия*. Она может возникать как вследствие прямого влияния повышенного давления крови в полости правого предсердия на водитель ритма — синусно-предсердный узел, так и вследствие нервных и гуморальных экстракардиальных влияний. С энергетической точки зрения это наименее выгодный механизм компенсации, поскольку он сопровождается, во-первых, расходом большого количества кислорода, во-вторых, значительным укорочением диастолы — периода восстановления и отдыха миокарда и, в-третьих, ухудшением гемодинамической характеристики сердца: во время диастолы желудочки не успевают заполняться кровью, систола становится менее полноценной, поскольку при этом невозможна мобилизация гетерометрического механизма компенсации. На рис. 47 видно, что при сокращении сердечного цикла (верхняя кривая) длительность систолы уменьшается меньше, чем длительность диастолы. Момент начала сокращения предсердий (штриховая линия) приближается к концу систолы желудочков, пока при частоте 170 в 1 мин не совпадет с ним (“закупорка предсердий”). На ЭКГ при этом зубец *P* наслаивается на зубец *T*.

Описанные механизмы компенсации при перегрузке сердца можно продемонстрировать и на изолированном, лишенном регуляторных связей с организмом сердце. Они обусловлены свойствами миокарда, проводящей системы сердца и в определенной мере — функцией внутрисердечной нервной системы. Последняя представлена нейронами, расположенными в сердце выше уровня предсердно-желудочковой перегородки, которые образуют рефлекторные дуги в пределах сердца. Считается, что функция внутрисердечной нервной системы заключается в приспособлении деятельности сердца к нагрузке и координации работы предсердий и желудочков сердца, левой и правой его половин.

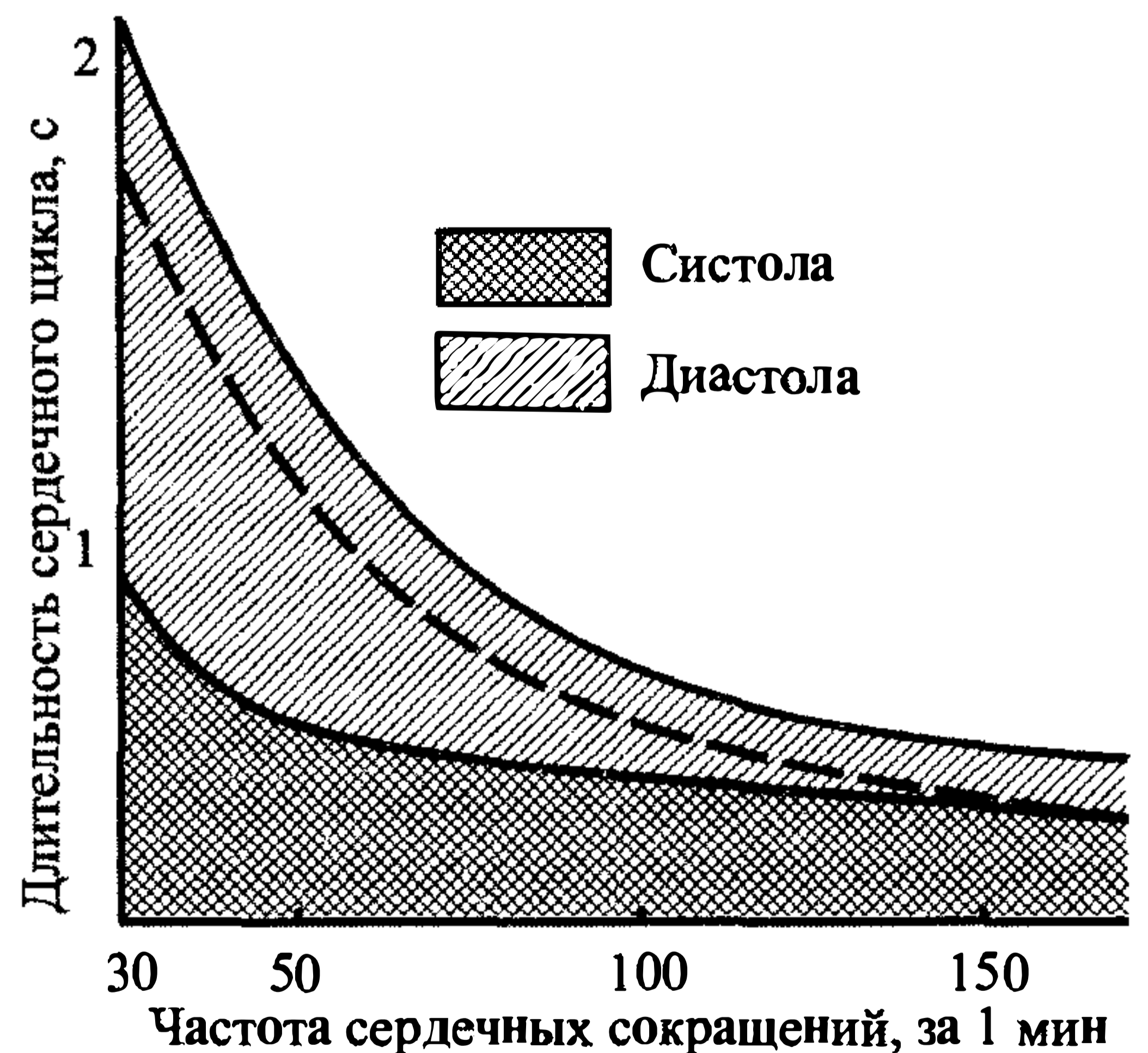


Рис. 47. Изменение длительности сердечного цикла, систолы и диастолы при различной частоте сердечных сокращений у человека (пунктирной линией обозначена систола предсердий)

На внутрисердечные механизмы регуляции влияют внесердечные (нервные и гуморальные) механизмы. Среди них особая роль принадлежит симпатической части автономной нервной системы, ее медиаторам норадреналину и адреналину. Первый выделяется нервными окончаниями, второй — клетками мозгового вещества надпочечников. Эти медиаторы (катехоламины) взаимодействуют с рецепторами на поверхности сердечного миоцита (кардиомиоцита). Рецепторы симпатической части нервной системы подразделяют на два класса — α - и β -рецепторы, а каждый из них — на подклассы α_1 , α_2 , β_1 , β_2 . В сердце млекопитающих содержатся преимущественно β_1 -рецепторы, а в неисчерченной мышечной ткани сосудов — α_1 - и β_2 -рецепторы. Внутриклеточные эффекты стимуляции рецепторов опосредованы повышением уровня цАМФ, усилением активности цАМФ-зависимой протеинкиназы, изменением потоков Ca^{2+} и связыванием кальция клеточными структурами. При возбуждении симпатического отдела нервной системы значительно увеличиваются сила и скорость сокращений сердца, уменьшается объем остаточной крови в полостях сердца за счет более полного изгнания крови во время систолы (при обычной нагрузке приблизительно половина крови в желудочке остается в конце систолы), повышается частота сердечных сокращений. Повышение тонуса симпатических нервов и выделение большого количества катехоламинов способствуют эффективной компенсации перегрузки посредством внутрисердечных регуляторных механизмов.

Нарушение симпатической иннервации сердца, в частности после введения некоторых фармакологических средств или выполнения экспериментальной симпатэктомии, затрудняет мобилизацию компенсаторных механизмов, приводя к снижению функциональных возможностей сердца.

Если нагрузка на сердце чрезмерная и компенсаторные механизмы не справляются с ней, развивается *острая сердечная недостаточность*. При этом в сердечной мышце возникают изменения в виде внутриклеточного накопления ионов натрия и кальция, нарушения синтеза макроэргических соединений, закисления внутриклеточной среды с дальнейшим нарушением процессов сокращения и расслабления сердечной мышцы. Это обуславливает уменьшение силы и скорости сокращения миокарда, увеличение остаточного систолического объема и диастолического давления, расширение полостей сердца. Острая сердечная недостаточность сопровождается тяжелыми нарушениями: повышением венозного давления, уменьшением МОС, гипоксией тканей. В сердечной мышце кроме обменных возможны и структурные изменения, вследствие которых даже при уменьшении дальнейшей нагрузки функцию сердца нормализовать не удастся.

Острая сердечная недостаточность развивается также при фибрилляции желудочков, пароксизмальной тахикардии, инфаркте миокарда, миокардите, тромбозе клапанного отверстия, эмболии легочной артерии, тампонаде сердца. При этом наблюдается недостаточное наполнение кровью системы артерий, что приводит к ишемии головного мозга с тяжелыми нарушениями его функции, которые напоминают клиническую картину шока и нередко сопровождаются потерей сознания и судорогами.

При длительной перегрузке сердца (например, при пороке клапанов, артериальной гипертензии) включаются долгосрочные механизмы компенсации в виде специфических обменных и структурных изменений в миокарде, что обуславливает увеличение массы сердца, усиливает его функцию.

Гипертрофия миокарда. Длительная чрезмерная нагрузка на миокард сопровождается увеличением нагрузки на единицу мышечной массы и требует большей интенсивности функционирования ее структур. В ответ на такую нагрузку активируется генетический аппарат мышечных и соединительнотканых клеток. Так, у подопытных животных через несколько часов после сужения аорты в клетках сердца определяются признаки усиления функции ядра, синтеза РНК и увеличение количества рибосом. В конце 1-х суток активируется синтез белков, вызывающий быстрое увеличение объема мышечного волокна, его гипертрофию; как правило, он сопровождается гипертрофией того отдела сердца, на который приходится повышенная нагрузка. При этом увеличивается объем каждого кардиомиоцита, общее же их количество остается неизменным. За счет гипертрофии миокарда нагрузка на единицу мышечной массы снижается до нормального уровня.

В случае уменьшения нагрузки (например, после ликвидации стеноза, восстановления функции клапанов) масса миокарда уменьшается до нормы. Это свидетельствует о том, что интенсивность синтеза белков в клетках миокарда в значительной мере регулируется уровнем нагрузки. Кроме того, эти процессы контролируются механизмами нервно-гуморальной регуляции.

Гипертрофия миокарда — явление приспособительное, направленное на выполнение повышенной работы сердца без значительного увеличения нагрузки на единицу мышечной массы. Это достаточно совершенное приспособление. Так, гипертрофия миокарда у спортсменов позволяет сердцу выполнять чрезвычайно большую работу. При этом изменяется и нервная регуляция сердца, что значительно расширяет диапазон его адаптации и возможности выдерживать значительные нагрузки. При патологических процессах гипертрофия сердца долго компенсирует возникающие нарушения. Так, во время вскрытий было выявлено, что почти 4 % людей имели пороки клапанов, которые сопровождались гипертрофией сердца, и лишь у 0,5—1 % лиц заболевание проявлялось клинически.

Выяснению механизмов развития гипертрофии сердца, особенностей обмена и функций гипертрофированного миокарда, причин возникновения декомпенсации сердца способствовало изучение процесса в эксперименте. Большая заслуга в создании различных экспериментальных моделей болезней сердца, в частности экспериментальных пороков сердца, принадлежит А.Б. Фохту.

При экспериментальном воспроизведении разрыва клапана или сужения аорты остро увеличивается нагрузка и изменяется гемодинамика. Это может наблюдаться и у человека, например, при травматическом повреждении клапанного аппарата, острой перегрузке сердца при гипертензивном кризе. Экспериментальная модель острой перегрузки сердца позволяет выяснить последовательность происходящих изменений, определить их причинно-следственную связь.

Гипертрофированное сердце отличается от нормального рядом обменных, функциональных и структурных признаков, которые являются отображением, с одной стороны, возможности на протяжении длительного времени преодолевать повышенную нагрузку, с другой — наличия предпосылок для возникновения патологических изменений.

Увеличение массы сердца происходит главным образом вследствие утолщения каждого кардиомиоцита за счет увеличения в них количества миофибрилл и утолщения каждой миофибриллы. Кроме того, в последнее время появились данные о том, что в гипертрофированном сердце возрастает и количество сокра-

тительных кардиомиоцитов за счет пролиферации и дифференциации стволовых клеток. В гипертрофированных кардиомиоцитах изменяется соотношение внутриклеточных структур. Объем клетки при этом увеличивается пропорционально кубу линейных размеров, а поверхность — пропорционально их квадрату, обуславливая уменьшение клеточной поверхности на единицу массы клетки. Известно, что через поверхность клетки происходит ее обмен с внеклеточной жидкостью — поглощение кислорода, питательных веществ, выведение продуктов метаболизма, обмен воды и электролитов. Указанные изменения приводят к ухудшению снабжения кардиомиоцитов, особенно их центральных отделов.

Клеточная мембрана играет важную роль в проведении возбуждения и в сочетании процессов возбуждения и сокращения, осуществляемых через тубулярную систему и саркоплазматическую сеть. Поскольку рост этих образований при гипертрофии кардиомиоцитов также отстает, создаются предпосылки для нарушения сокращения и расслабления сердечных миоцитов: в результате замедления выхода ионов кальция в саркоплазму ухудшается сокращение, а вследствие затруднения обратного транспорта ионов кальция — расслабление. Иногда могут возникать локальные контрактуры отдельных сердечных миоцитов.

При гипертрофии увеличение объема клетки превышает увеличение объема ядра. Способность ядра высококодифференцированной клетки к делению резко ограничена. Поскольку роль ядра заключается в обеспечении синтеза белка, а значит, и процессов восстановления внутриклеточных структур, то относительное уменьшение ядра может вызвать нарушение синтеза белков и ухудшение пластического обеспечения клетки.

В процессе развития гипертрофии масса митохондрий сначала увеличивается быстрее, чем масса сократительных белков, создавая условия для достаточного энергетического обеспечения и полной компенсации функции сердца. Тем не менее в дальнейшем, по мере усугубления процесса, увеличение массы митохондрий замедляется по сравнению с массой цитоплазмы. Митохондрии начинают испытывать предельные нагрузки, в них развиваются деструктивные изменения, снижается эффективность работы, нарушается окислительное фосфорилирование. Это приводит к ухудшению энергетического обеспечения гипертрофированной клетки.

Увеличение массы сердечной мышечной ткани часто не сопровождается адекватным увеличением капиллярной сети, особенно в случаях быстрого развития гипертрофии. Крупные венечные артерии также не способны к необходимому приспособительному росту. Поэтому при нагрузке ухудшается сосудистое обеспечение гипертрофированного миокарда (рис. 48).

В гипертрофированном сердце нарушена структура вставных дисков и Z-линий, вследствие чего изменяется электрическая активность миокарда, ухудшается координированность сокращения сердца в целом.

В процесс гипертрофии миокарда вовлекается нервный аппарат сердца. Наблюдается усиленное функционирование внутри- и внесердечных нервных элементов. Однако их рост отстает от увеличения массы сократительного аппарата миокарда. Происходит истощение нервных клеток; нарушаются трофические влияния, уменьшается содержание норадреналина в миокарде, что приводит к ухудшению сократительных свойств, затруднению мобилизации его резервов. Следовательно, нарушается и регуляторное обеспечение сердца.

Гипертрофированное сердце за счет увеличения массы сократительного и энергообеспечивающего аппаратов способно длительное время выполнять значительно большую работу, чем здоровое сердце, сохраняя при этом нормальный метаболизм. Однако способность приспосабливаться к изменениям нагрузки, диапазон адаптационных возможностей у гипертрофированного сердца ограничены.

Уменьшен функциональный резерв. Несбалансированность внутриклеточных и тканевых структур обуславливает большую уязвимость гипертрофированного сердца при воздействии неблагоприятных факторов.

Длительная интенсивная нагрузка на сердечное мышечное волокно вызывает истощение его функции. Причиной могут быть нарушение сократительной функции мышечного волокна вследствие сниженной продукции энергии митохондриями и нерациональное ее использование сократительным аппаратом.

При различных формах сердечной недостаточности один из патологических вариантов может преобладать. В частности, в случае длительной гиперфункции сердца ведущим является нарушение использования энергии. Одновременно с угнетением сократительной функции затрудняется расслабление кардиомиоцитов, возникают локальные мышечные контрактуры, что в дальнейшем приводит к дистрофии и гибели сердечных миоцитов.

Повышенная нагрузка неравномерно распределяется между различными группами кардиомиоцитов. Интенсивно функционирующие волокна быстрее истощаются, гибнут и замещаются соединительной тканью, а остальные принимают на себя возрастающие нагрузки. Замещение же сердечных миоцитов соединительнотканью обуславливает сдавливание соседних клеток, изменение механических свойств сердца, дальнейшее ухудшение диффузии, усугубление нарушений обмена. Считается, что нормальная работа сердца становится невозможной, если соединительная ткань составляет 20—30 % его массы.

Дистрофические изменения сердечной мышцы сопровождаются расширением полостей сердца, уменьшением силы его сокращений — возникает миогенная дилатация сердца, характеризующаяся увеличением объема крови, который остается во время систолы в полостях сердца, переполнением вен. Повышенное давление крови в полости правого предсердия и в отверстиях полых вен непосредственно (вследствие влияния на синусно-предсердный узел) и рефлекторно (рефлекс Бейнбриджа) обуславливает тахикардию, которая усугубляет нарушения обмена в миокарде. Поэтому расширение полостей сердца и тахикардия относятся к угрожающим симптомам развития декомпенсации.

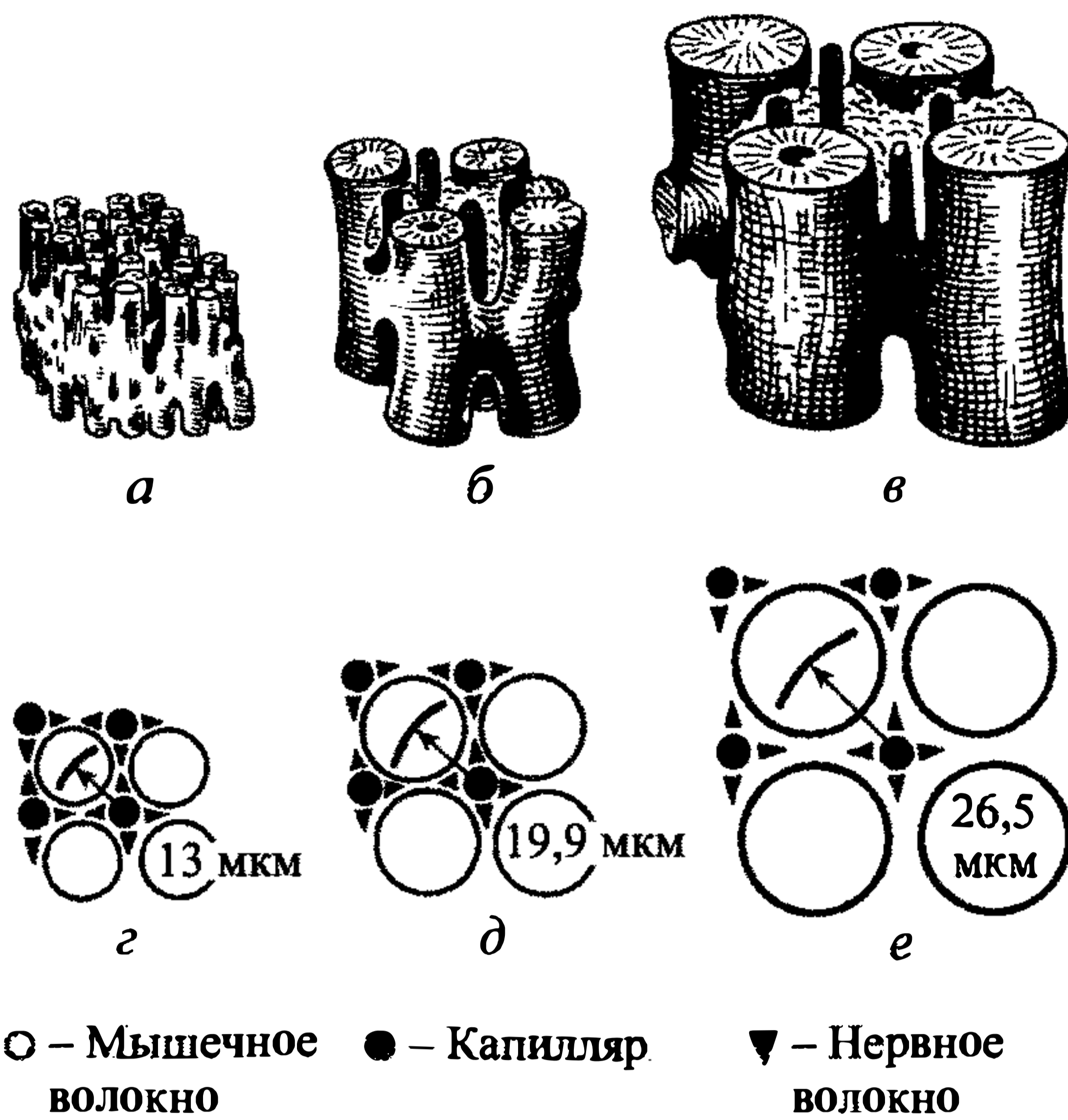


Рис. 48. Соотношение кардиомиоцитов, капилляров и нервов сердца у новорожденного (а, г), здорового взрослого человека (б, д; масса сердца — 310 г) и взрослого человека с гипертрофией миокарда (в, е; масса сердца — 540 г)

Оценивая биологическое значение гипертрофии миокарда, следует обратить внимание на внутреннюю противоречивость этого явления. С одной стороны, это довольно совершенный приспособительный механизм, на протяжении длительного времени обеспечивающий выполнение сердцем повышенной работы в нормальных и патологических условиях, с другой — особенности структуры и функции гипертрофированного сердца служат предпосылкой для развития патологии. Преобладание первого или второго в каждом конкретном случае определяет особенности течения патологического процесса.

На основании динамики изменений обмена, структуры и функции миокарда в фазе компенсаторной гиперфункции сердца выделяют три основные стадии (Ф.З. Меерсон).

1. *Аварийная стадия* развивается непосредственно после повышения нагрузки; характеризуется сочетанием патологических изменений в миокарде (исчезновение гликогена, снижение уровня креатинфосфата, уменьшение содержания внутриклеточного калия и повышение содержания натрия, активация гликолиза, накопление лактата) с мобилизацией резервов миокарда и организма в целом. В этой стадии повышены нагрузка на единицу массы миокарда, ИФС; происходит быстрое, в течение нескольких недель, увеличение массы сердца за счет усиленного синтеза белков и утолщения миофибрилл и кардиомиоцитов.

2. *Стадия завершившейся гипертрофии и относительно стойкой гиперфункции.* Масса миокарда увеличена на 100—120 % и больше не растет, ИФС нормализуется. Патологические изменения обмена и структуры миокарда не определяются. Потребление кислорода, образование энергии, содержание макроэргических соединений не отличаются от нормы. Нормализуется гемодинамика. Гипертрофированное сердце уже приспособилось к новым условиям нагрузки и на протяжении длительного времени компенсирует ее.

3. *Стадия постепенного истощения и прогрессирующего кардиосклероза* характеризуется выраженными обменными и структурными изменениями в энергообразующих и сократительных элементах миокарда. Часть кардиомиоцитов гибнет и замещается соединительной тканью, ИФС возрастает. Нарушается регуляторный аппарат сердца. Прогрессирующее истощение компенсаторных механизмов обуславливает развитие хронической сердечной недостаточности, что в дальнейшем приводит к недостаточности кровообращения.

Хроническая, или застойная, сердечная недостаточность развивается постепенно, преимущественно в результате метаболических нарушений в миокарде при длительной гиперфункции сердца или различных видах поражения миокарда. В результате недостаточного выброса крови из сердца уменьшается кровенаполнение органов на путях оттока. Вместе с тем вследствие неспособности сердца перекачать всю поступающую в него кровь развивается застой на путях ее притока, т. е. в венах. Поскольку объем венозного русла приблизительно в 10 раз превышает объем артериального, в венах скапливается значительное количество крови.

При нарушении работы преимущественно одного желудочка сердца недостаточность кровообращения приобретает некоторые специфические признаки — возникает недостаточность по лево- или правожелудочковому типу. В первом случае застой крови наблюдается в венах малого круга кровообращения, что может вызвать отек легких, во втором — в венах большого круга кровообращения, при котором увеличивается печень, появляются отеки на ногах, асцит.

Нарушение сократительной функции миокарда не сразу приводит к развитию недостаточности кровообращения. В качестве приспособительного механизма сначала рефлекторно снижается периферическое сопротивление в артериолах большого круга кровообращения, что облегчает приток крови к большинству органов. Рефлекторно суживаются артериолы в малом круге кровообращения, вследствие чего уменьшается приток крови к левому предсердию и вместе с тем снижается давление в системе легочных капилляров. Последнее является механизмом защиты легочных капилляров от переполнения кровью и предотвращает развитие отека легких.

Характерна определенная последовательность нарушения функции различных отделов сердца. Так, декомпенсация функции сильного левого желудочка быстро обуславливает нарушение функции левого предсердия, застой крови в малом круге кровообращения, сужение легочных артериол. Вследствие этого несколько более слабый правый желудочек вынужден преодолевать повышенное сопротивление в малом круге, что приводит к его декомпенсации и развитию недостаточности по правожелудочковому типу.

Гемодинамические показатели при хронической сердечной недостаточности изменяются таким образом: уменьшается МОС (с 5,0—5,6 до 3—4 л/мин); в 2—4 раза снижается скорость кровотока; артериальное давление изменяется незначительно, венозное — повышается; капилляры и посткапиллярные вены расширяются, кровоток в них замедляется, давление повышается (схема 18).

Возникают патологические изменения в других органах и системах. Замедление кровотока в сосудах большого круга кровообращения и нарушение кровообращения в легких обуславливают повышение уровня восстановленного гемоглобина в крови. Вследствие этого кожа и слизистые оболочки приобретают характерный синюшный цвет (цианоз). Тканям не хватает кислорода. Гипоксия сопровождается накоплением недоокисленных продуктов обмена и CO_2 — развивается ацидоз. Ацидоз и гипоксия вызывают нарушение регуляции дыхания, возникает одышка. Чтобы компенсировать гипоксию, стимулируется эритроцитопоэз, увеличивается общий ОЦК и относительное содержание клеток крови, что приводит к повышению вязкости крови и ухудшению ее гемодинамических свойств.

В результате повышения давления в венозных участках капилляров и ацидоза в тканях возникает отек, который в свою очередь усиливает гипоксию, поскольку при этом увеличивается диффузионный путь от капилляра к клетке. Развитие застойного отека обуславливает общие нарушения обмена воды и электролитов (задержка в организме натрия и воды) вследствие активации РААС. Это является еще одним доказательством внутренней противоречивости механизмов компенсации при патологическом процессе. Механизмы, эволюционно сформированные для обеспечения достаточного содержания в организме солей и жидкости в случае угрозы обезвоживания или потери крови, при сердечной недостаточности наносят организму ущерб. У больных с сердечной недостаточностью избыток употребляемой поваренной соли не выделяется почками, как это происходит у здорового человека, а задерживается в организме вместе с эквивалентным количеством воды. Нарушение питания тканей при длительной недостаточности кровообращения приводит к тяжелым и необратимым изменениям внутриклеточного метаболизма, которые сопровождаются нарушением синтеза белков, в том числе дыхательных ферментов, развитием гипоксии гистотоксического типа. Эти явления



Схема 18. Патогенез основных нарушений при сердечной недостаточности

характерны для терминальной фазы недостаточности кровообращения. В сочетании со значительным нарушением функции пищеварительного канала прогрессирующая недостаточность кровообращения служит причиной тяжелого истощения организма — сердечной кахексии.

Сердечная недостаточность при повреждении миокарда

Как уже отмечалось, другим патофизиологическим механизмом возникновения сердечной недостаточности является повреждение сердечной мышцы. Оно может быть следствием генетических дефектов, инфекции, интоксикации и болезней, которые обуславливают гипоксию миокарда или приводят к нарушению белкового, липидного, минерального обмена, а также обмена микроэлементов и витаминов.

В основе патогенеза повреждений миокарда могут лежать воспалительные, дистрофические, иммунные и аутоиммунные патологические процессы. При этом может нарушаться образование макроэргических фосфатов в сердечных миоцитах или использование их энергии. Процессы первого рода возникают вследствие недостаточного поступления кислорода в сердечный миоцит, уменьшения содер-

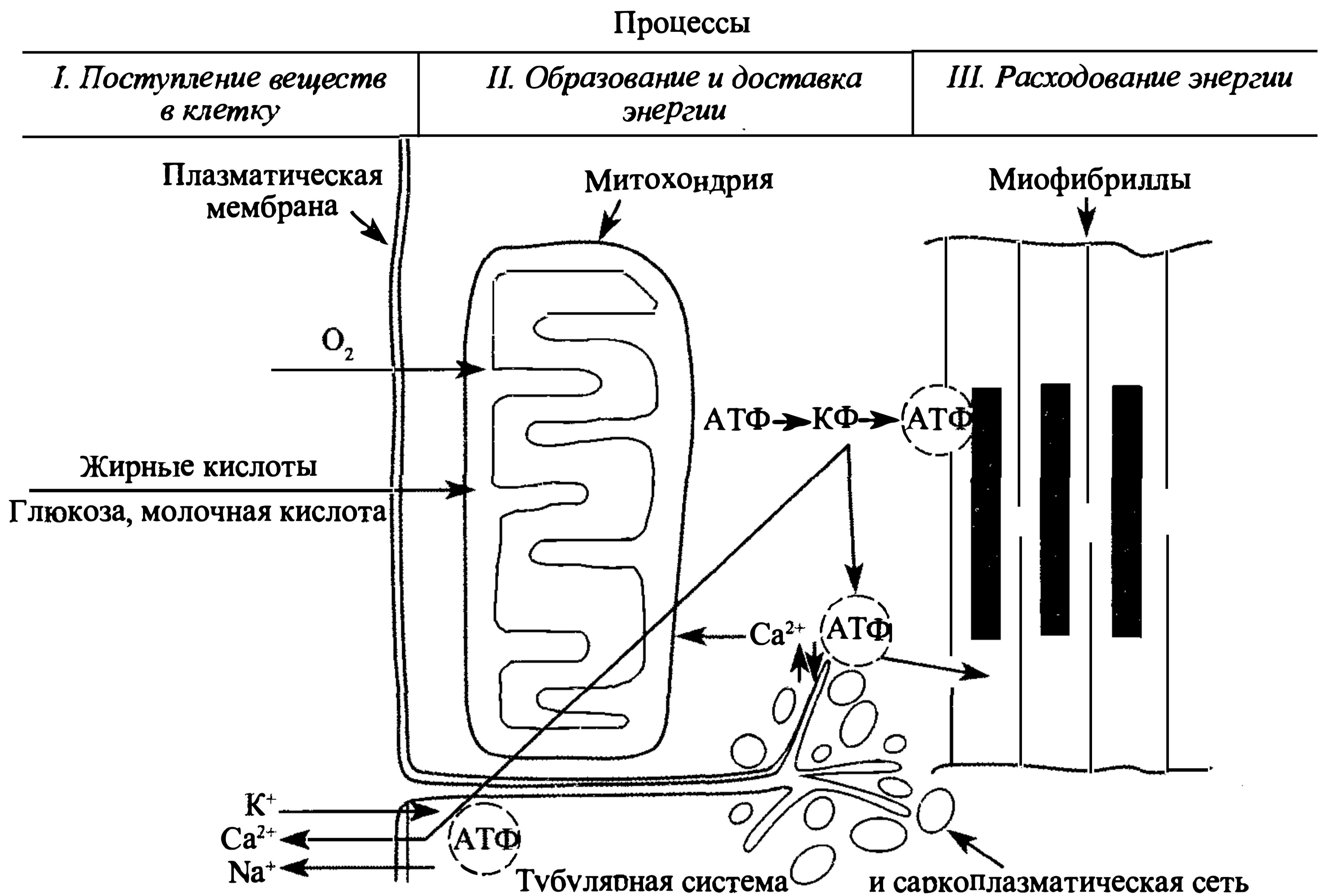


Рис. 49. Нарушение обмена веществ в сердечной мышце.

Виды нарушений: I — дефицит кислорода; избыток молочной кислоты; изменение количества внеклеточных ионов, их соотношения; нарушение соотношения жирная кислота/глюкоза; II — нарушение синтеза окислительных ферментов (гиповитаминозы B_1 , B_3 и др.; отравление наркотическими препаратами); нарушение процессов окислительного фосфорилирования; нарушение переноса макроэргических фосфатов; III — нарушение структуры сократительных белков; повреждение белков саркоплазматической сети; нарушение обмена Ca^{2+} , Na^+ , K^+

жания его в крови или ишемии, а также в результате нарушения поступления субстратов окисления, функционирования митохондрий, системы креатинкиназа—креатинфосфат; второго рода — вследствие повреждения белков миофибрилл, саркоплазматической сети и нарушения обмена основных ионов кальция, калия, натрия (рис. 49).

Одним из основных механизмов повреждения сердечного миоцита может быть повреждение его мембранных структур вследствие пероксидного окисления липидов (ПОЛ), входящих в их состав, свободными радикалами и гидропероксидами. Повышение же уровня свободнорадикального окисления в свою очередь может возникнуть в результате нарушения окислительного метаболизма в сердечном миоците или недостаточности антиоксидантных систем. При недостатке АТФ прежде всего нарушаются функции специфических мембранных насосов (Na^+ , K^+ -или Ca^{2+} -АТФаза) и, как следствие, в саркоплазме повышается концентрация Na^+ и Ca^{2+} , чему способствует повышение проницаемости мембран при активации ПОЛ. Накопление Na^+ обуславливает набухание клетки и изменяет ее электрический потенциал, а избыточное поступление ионов кальция активирует фосфолипазы и протеиназы, а также снижает синтез АТФ (см. главу XVI “Воспаление”). При выраженных нарушениях обмена возможна гибель сердечных миоцитов.

Некоронарогенные повреждения сердца. Если повреждение миокарда непосредственно не связано с нарушением его кровоснабжения по коронарным сосудам, то такое повреждение называется некоронарогенным. Существует множество клинических причин, перечисленных выше, и несколько экспериментальных моделей некроза сердечной мышцы, развитие которого не связано с патологией сосудов сердца.

Так, *гипоксический некроз миокарда* может быть воспроизведен с помощью различных видов гипоксии — экзогенной, гемической, тканевой. Возникновению некроза при гипоксии способствует дополнительная физическая нагрузка или эмоциональное возбуждение с активацией симпато-адреналовой системы (например, стрессовая ситуация у человека или фиксация животных в неудобной позе).

Электролитно-стероидная кардиопатия с некрозом. Согласно наблюдениям Г. Селье, при введении крысам большого количества солей натрия в сочетании с некоторыми анионами (сульфатами, фосфатами) в сердце образуются очаги повреждения дегенеративно-некротического характера, которые часто сопровождаются гиалинозом сосудов других органов. Эти повреждения распространяются или возникают после использования меньшего количества солей, если одновременно вводятся некоторые стероидные гормоны надпочечников. На таком фоне легче развиваются повреждения сердца, обусловленные другими причинами, а также наблюдается более тяжелое их течение. Например, даже невысокие дозы норадреналина, производных кальциферола, гипоксия, мышечное напряжение или, наоборот, значительное ограничение подвижности приводят к распространению некроза миокарда. Соли калия и магния при этом оказывают защитное действие.

Иммунные повреждения сердца возможны после введения в организм экспериментальных животных гетерогенной сыворотки, содержащей антитела к белкам сердечной мышцы животных данного вида (кардиоцитотоксины). Доказано также, что в организме могут образовываться антитела и сенсibilизированные лимфоциты, повреждающее действие которых направлено против тканей собственного сердца. Этому способствует проникновение в кровь денатурированных компонентов некротизированных сердечных миоцитов. Повреждение сердца могут обуславливать и циркулирующие иммунные комплексы антиген—антитело—комплемент.

Активация пероксидного окисления липидов кардиомиоцитов может быть следствием избытка прооксидантных Fe^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} или недостатка антиоксидантных Zn^{2+} и Se^{2+} (см. главу XII “Патологическая физиология обмена микроэлементов”) и/или дефицита витаминов С, Р, Е и группы В (см. главу XIII “Патологическая физиология обмена витаминов”).

Коронарогенные повреждения сердца. Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда. Как отмечалось ранее, особенности функционирования, метаболизма и кровоснабжения сердца делают его чрезвычайно чувствительным при нарушении соответствия потребностей миокарда в кислороде уровню притока крови по венечным артериям.

Болезни и патологические состояния, сопровождающиеся нарушением кровоснабжения миокарда, к которому приводит повреждение венечных артерий преимущественно атеросклеротического характера, объединены в особую нозологическую единицу “*ишемическая болезнь сердца*” (ИБС). Она может проявляться преимущественно функциональными расстройствами и болевым синдромом (*стенокардия напряжения или покоя*) или обуславливать некротические изменения миокарда.

Инфаркт миокарда — очаговая ишемия и некроз мышцы сердца, которые возникают в результате прекращения притока крови по одной из ветвей венечных артерий или при поступлении ее в количестве, недостаточном для обеспечения энергетических потребностей миокарда.

В последнее время нарушение кровоснабжения сердца стало настолько распространенным и имеет такой высокий удельный вес среди других видов патологии у человека, что следует говорить о своеобразной эпидемии ИБС, охватившей промышленно развитые страны, в которых смертность вследствие болезней органов кровообращения занимает первое место. Инфаркт миокарда развивается преимущественно у лиц пожилого и старческого возраста, однако четко прослеживается тенденция к увеличению показателей распространенности инфаркта миокарда и заболеваемости им среди лиц более молодого возраста.

Факторы, создающие предпосылки для возникновения атеросклероза и инфаркта миокарда, называются *факторами риска*. К ним относятся: наследственная предрасположенность; артериальная гипертензия, сахарный диабет, подагра; малоподвижный, эмоционально напряженный образ жизни; недостаток витаминов Е, Р, С, В₉ и В₁₂; избыточное питание с употреблением большого количества жиров; курение.

В большинстве случаев инфаркт миокарда развивается вследствие кальцификации и изъязвления атеросклеротической бляшки с дальнейшей закупоркой сосуда тромбом. Закупорка одной из ветвей венечной артерии, как правило, не сопровождается мобилизацией коллатеральных сосудов, поскольку атеросклерозом в определенной мере повреждены и другие сосуды сердца.

Стенозирующий склероз сосудов создает жесткий лимит поступления питательных веществ в сердечную мышцу, когда даже небольшая степень сужения сосуда или повышение потребности мышцы в кислороде могут обусловить некроз. Вслед за этим в очаге ишемии возникают нарушения микроциркуляции в виде паралитического расширения капилляров, стаза, отека. Они усугубляют циркуляторные нарушения.

Возможны следующие патогенетические варианты развития инфаркта миокарда (рис. 50): 1) закупорка сосуда, обуславливающая абсолютное уменьшение объема венечного кровотока ниже критического уровня (обычно свыше 3/4 первоначального); 2) стенозирование, которое не проявляется в состоянии покоя, а после незначительной нагрузки (физической или психической) приводит к ишемии сердечной мышцы; 3) значительная физическая нагрузка или эмоциональное напряжение, которое и без атеросклеротических повреждений может вызывать несоответствие потребности миокарда в кислороде и возможности поступления крови.

В последнем случае важную роль играет усиление секреции катехоламинов и гормонов коркового вещества надпочечников. Кроме того, имеются данные, что сосуды, даже незначительно склерозированные, могут отвечать спазмом в том случае, когда нормальные сосуды расширяются — например, под влиянием катехоламинов. Это может быть результатом нарушения секреции (или действия) так называемого эндотелиального фактора расслабления, которым оказался оксид азота (NO), синтезируемый в клетках эндотелия сосудов.

Существует несколько экспериментальных моделей инфаркта миокарда: перевязка одной из ветвей венечных артерий в остром или хроническом экспери-

менте; закупорка артерии с помощью катетера или введение эмболизирующих частичек (ртути, агара); перфузия венечной артерии через катетер кровью, лишенной кислорода, или кровью, содержащей антимиеокардиальные антитела.

После нарушения кровообращения уже на протяжении первых минут возникают изменения на электрокардиограмме в виде смещения вверх сегмента *ST*. изменения комплекса *QRS* и зубца *T*.

К ранним морфологическим изменениям относится нарушение структуры митохондрий; затем происходит набухание или пикноз ядер, исчезает поперечная исчерченность мышечных волокон с увеличением в них количества лизосом.

Инфаркт развивается в участке миокарда, кровоснабжение которого осуществлял поврежденный сосуд. Основными последствиями инфаркта являются локальный коагуляционный некроз, лизис сердечных миоцитов, отек миокарда.

Погибшие клетки быстро окружаются нейтрофильными гранулоцитами, которые позднее сменяются макрофагами, лимфоцитами и плазмócитами. В дальнейшем сердечные миоциты рассасываются и замещаются фибробластами — образуется соединительнотканый рубец.

Очаг некроза в миокарде нарушает работу сердца в целом, что проявляется расстройством ритма и угнетением насосной функции сердца. Степень и характер нарушений зависят от локализации и распространенности инфаркта.

Под влиянием ишемии сердечные миоциты могут приобретать способность к автоматизму, и тогда появляется эктопический очаг возбуждения, приводящий к развитию экстрасистолии. Ухудшение проводимости в пораженных участках сердца, иногда блокада, наряду с множественностью эктопических очагов создают условия для повторной циркуляции возбуждения и возникновения пароксизмальной тахикардии, а также такого тяжелого осложнения, как *фибрилляция желудочков* — основной причины ранней смерти при инфаркте миокарда.

Инфаркт миокарда может сопровождаться острой или хронической сердечной недостаточностью, причем ухудшение гемодинамики тем значительнее, чем больше зона инфаркта. При этом повышается давление крови на путях притока ее к сердцу и уменьшается МОС. Одним из наиболее тяжелых осложнений инфаркта миокарда является *кардиогенный шок*, при котором уменьшается сердечный выброс на фоне значительного повышения общего периферического сопротивления сосудов вследствие усиления активности симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем. Присоединение расстройств микроциркуляции в тканях обуславливает гипоксию, ацидоз, нарушение функций головного мозга и других органов, и в конечном итоге — смерть.

Для инфаркта миокарда характерны *болевой и резорбционно-некротический синдромы*. Боль имеет типичную локализацию (слева в верхней части туловища и за грудиной), а также тягостную эмоциональную окраску. Это объясняется иррадиацией возбуждения из висцеральных нейронов спинного мозга на соответствующие проекционные зоны соматических чувствительных нейронов. Тем не менее возможна и безболевая форма инфаркта миокарда.

Острый инфаркт миокарда у человека часто сопровождается активацией симпатoadреналовой системы и выбросом в кровь высоких доз катехоламинов. В свою очередь это приводит к повышению функции сердца и уровня свободных жирных кислот в крови, что обуславливает замедление транспорта глюкозы в сердечные миоциты и снижение интенсивности гликолиза в них, увеличение затрат кисло-

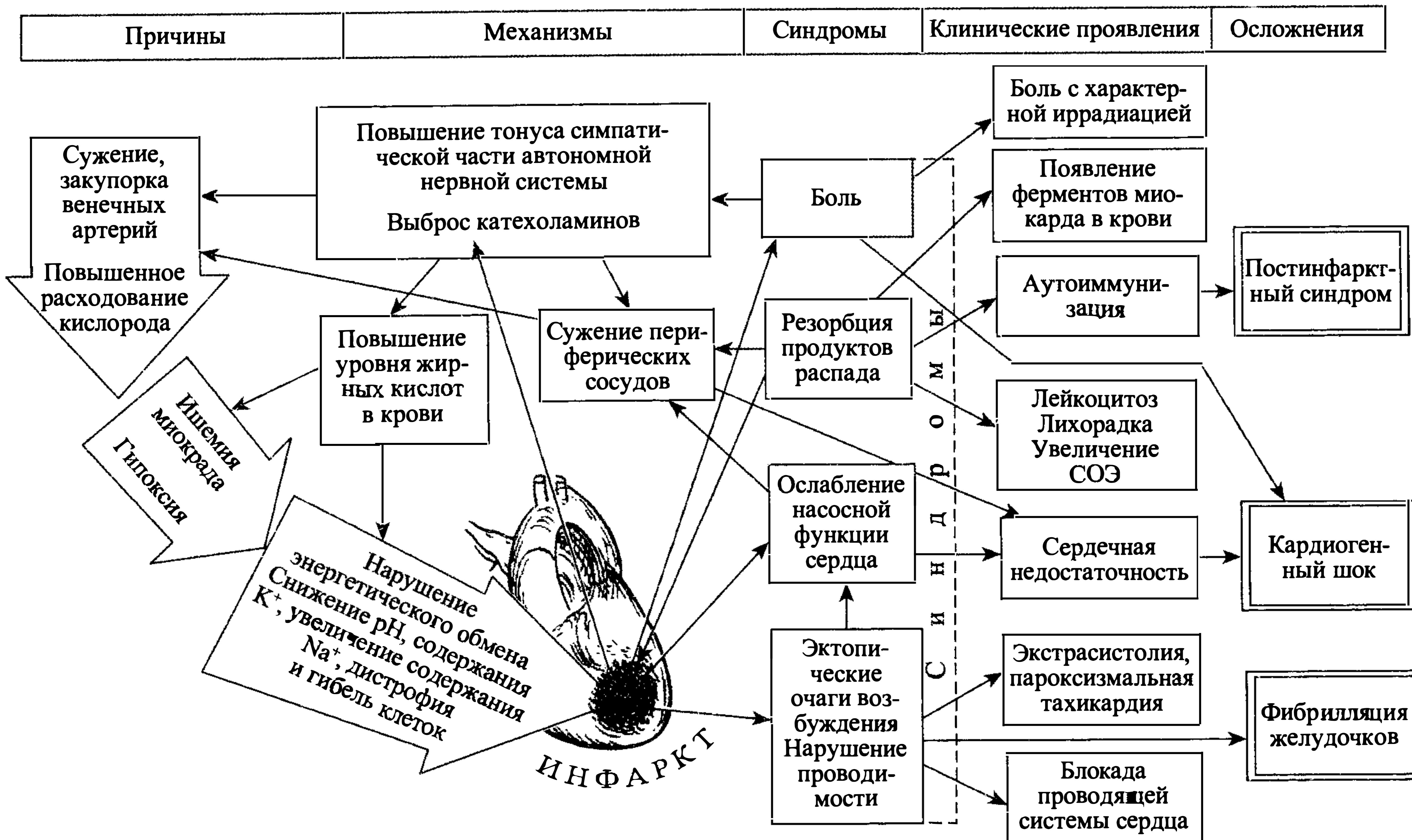


Рис. 50. Причинно-следственные связи при инфаркте миокарда

рода, усиление метаболических нарушений и, как следствие, развитие осложненных инфаркта. В таких случаях защита сердца от влияния катехоламинов (например, посредством приема β -адреноблокаторов) дает положительный результат.

Резорбция из некротизированных участков миокарда содержимого поврежденных клеток приводит к появлению в крови внутриклеточных ферментов (креатинкиназы, аспартатаминотрансферазы, сердечных изоферментов лактатдегидрогеназы), а также миоглобина, что может быть использовано с диагностической целью. Резорбция клеточных белков сопровождается лейкоцитозом, лихорадкой, увеличением СОЭ.

Поступление в кровь внутриклеточных миокардиальных белков может сопровождаться аутоиммунизацией с образованием противосердечных антител и sensibilizированных к сердечным антигенам лимфоцитов, эозинофилией и гипергаммаглобулинемией. Естественно, что такая иммунная реакция усугубляет поражение миокарда, служит причиной возникновения вторичных очагов некроза. Кроме того, с образованием аутоантител связывают развитие *постинфарктного синдрома (синдрома Дресслера)*, который характеризуется воспалением серозной оболочки сердца, легких, суставов. При этом лечение антибиотиками неэффективно, положительный результат наблюдается при введении глюкокортикоидов.

В конце XX в. было замечено, что у пациентов, испытывавших приступы стенокардии до развития инфаркта миокарда, размеры последнего были меньше, а клиническое течение — благоприятнее. В экспериментах на животных было доказано, что кратковременная (до 5 мин) однократная или повторная ишемия миокарда предупреждает развитие инфаркта или его фатальных последствий при последующей выраженной ишемии. Этот феномен получил название "*ишемическое прекондиционирование*". Его патогенез состоит в том, что уменьшение количества АТФ при кратковременной гипоксии обуславливает открытие АТФ-зависимых калиевых каналов и выход K^+ из сердечных миоцитов, в результате чего наблюдаются гиперполяризация сарколеммы и уменьшение поступления Ca^{2+} в саркоплазму, угнетение сократительной функции сердечных миоцитов, уменьшение их потребности в кислороде и энергетическом субстрате, что способствует их выживанию при последующей ишемии. Высвобождающийся вследствие гидролиза АТФ аденозин, образующиеся в результате анаэробного гликолиза ионы водорода и выделяемый при ишемии эндотелиальный NO оказывают на кардиомиоциты сходное действие. Прекондиционирование могут обеспечивать умеренная физическая нагрузка, небольшое количество спиртных напитков, вдыхание гипоксических смесей, введение препаратов, способствующих открыванию АТФ-зависимых калиевых каналов, агонистов рецепторов аденозина, опиоидов, брадикинина, β -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и т. п.

Однако даже кратковременная ишемия миокарда сопровождается ослаблением его локальной сократимости, которое сохраняется в течение определенного периода после полного восстановления кровотока по венечным артериям. Эта постишемическая дисфункция миокарда получила название "*оглушение миокарда (stunning)*". Она наблюдается после кратковременной (5—15 мин) ишемии в эксперименте, а также при стенокардии, в случае восстановления кровотока при хирургической реваскуляризации сердца или успешной тромболитической терапии, после значительной физической нагрузки. В основе патогенеза оглушения миокарда лежат избыток ионов кальция в цитозоле и повреждающее действие АКР.

После значительного и длительного ухудшения коронарной перфузии возникает феномен “засыпания” (*гибернации*) миокарда, во время которого сократительная функция определенных участков миокарда отсутствует, однако при восстановлении кровоснабжения они способны через некоторое время восстановить свою сократительную активность — “проснуться”. Считается, что гибернация миокарда является защитной реакцией. Она помогает ему адаптироваться к неблагоприятным условиям ишемии, предупреждая тем самым развитие некротических повреждений. Существование данного феномена имеет большое прогностическое значение в ходе восстановительной терапии.

Результатом закупорки венечных артерий является ухудшение снабжения сердца кислородом, которое без восстановления кровотока (реперфузии) приводит к повреждению мембран, некрозу и смерти сердечных миоцитов. Однако в случае быстрой нормализации венечного кровообращения в ранее ишемизированном участке миокарда возникают патологические изменения — реперфузионные повреждения, дополнительно увеличивающие зону инфаркта. При этом сама по себе ишемия служит причиной гибели сердечных миоцитов вследствие некроза, тогда как *синдром ишемии-реперфузии миокарда* приводит к смерти кардиомиоцитов посредством апоптоза. Считается, что быстрое восстановление снабжения кислородом миокарда сопровождается “взрывной” выработкой АКР на фоне угнетенной активности антиоксидантной системы, возникшей при ишемии. Это приводит к повреждению ДНК и митохондрий с высвобождением из последних в цитоплазму цитохрома С и других апоптозиндуцирующих веществ, которые активируют каспазный каскад с дальнейшей апоптотической гибелью сердечных миоцитов.

Для защиты миокарда при синдроме ишемии-реперфузии восстановление кровотока проводят на фоне введения антиоксидантов. В последнее время рекомендуется применять *посткондиционирование* путем создания коротких повторяющихся ишемических атак миокарда в начале периода реперфузии. Это позволяет снизить концентрацию АКР и восстановить активность антиоксидантной системы.

Нейрогенные повреждения сердца. Дистрофические изменения и некроз миокарда можно вызвать посредством острого или хронического раздражения шейно-грудного узла симпатического ствола, гипоталамуса, ствола или других отделов головного мозга, введения в кровь адреналина или норадреналина в высоких дозах. Основой нейрогенных повреждений является несоответствие между функциональной активностью, метаболизмом и кровоснабжением сердца. При раздражении симпатических нервов сердца потребление кислорода миокардом повышается в большей мере, чем венечный кровоток, вследствие чего развивается гипоксия миокарда. При склерозировании венечных артерий расхождение между уровнями кровотока и обмена более значительно, что может иметь угрожающие последствия. Раздражение блуждающего нерва обуславливает противоположные изменения в соотношении уровня обмена и величины венечного кровотока, улучшая условия кровоснабжения сердца. У спортсмена тонус сердечных ветвей блуждающего нерва повышен, а у человека, который ведет малоподвижный образ жизни (“детренированное сердце” по В. Раабу), преобладают симпатические влияния. Это, возможно, является причиной повышенной уязвимости сердца современного человека, ведущего малоподвижную, эмоционально насыщенную жизнь, в отличие от жизни его далеких предков, связанной со значительными физическими нагрузками.

НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Функционирование сердца в качестве единого насосного устройства зависит от согласованности работы кардиомиоцитов каждого его отдела, последовательности, ритма и частоты сокращений данных отделов. Эти требования, как известно, обеспечиваются основными свойствами сердца: автоматизмом, возбудимостью, проводимостью и сократимостью. В нормальных условиях автоматизм обеспечивается водителем ритма — синусно-предсердным узлом, проводимость — проводящей системой сердца, состоящей из проводящих пучков предсердий, предсердно-желудочкового пучка, предсердно-желудочкового узла и проводящих сердечных миоцитов (волокон Пуркинье), из которых возбуждение передается в клетки сократительного миокарда. Вопреки тому что способность к автоматизму свойственна и другим отделам проводящей системы сердца, частота генерируемых импульсов уменьшается в направлении от предсердий к желудочкам (закон градиента сердца) и в нормальных условиях способность нижерасположенных отделов сердца к проявлению автоматизма угнетается структурами, расположенными выше.

Нарушения автоматизма, проводимости и способности сердца к усвоению ритма возбуждения обуславливают нарушения частоты, ритма, согласованности или последовательности сокращений сердца — *аритмию*.

Нарушения сердечного ритма возникают вследствие воспалительного, ишемического или токсического поражения миокарда, изменения соотношения внутри- и внеклеточного содержания ионов калия, натрия, кальция и магния, при гормональной дисфункции, а также могут быть результатом нарушения взаимодействия симпатической и парасимпатической иннервации сердца. Под влиянием указанных этиологических факторов могут измениться активность нормального водителя ритма, рефрактерный период различных возбудимых структур или скорость проведения возбуждения между разными звеньями проводящей системы либо между проводящей системой и сократительным миокардом, возникнуть эктопические очаги возбуждения. Все эти изменения, каждое отдельно или в сочетании, приводят к аритмии. В ее возникновении, кроме того, значительную роль может играть наличие структур с различной скоростью проведения возбуждения (в виде определенной структурной аномалии или очагового патологического процесса), что создает условия для непрерывной циркуляции волны возбуждения.

Нарушение автоматизма. Способность к автоматическому образованию импульсов, как известно, обусловлена функционированием клеток проводящей системы сердца — р-клеток, в которых происходит спонтанная медленная деполяризация клеточной мембраны в период диастолы. Как результат, после достижения определенного критического уровня возникает потенциал действия. Частота генерации импульсов зависит от максимального диастолического потенциала этих клеток, уровня того критического потенциала на мембране, после которого возникает потенциал действия, и скорости медленной диастолической деполяризации (рис. 51).

Изменения уровня максимального диастолического потенциала, критического потенциала или скорости диастолической деполяризации в ту или иную сторону служат причиной изменений частоты генерации импульсов или появления других источников импульсации, если эти изменения происходят в других участ-

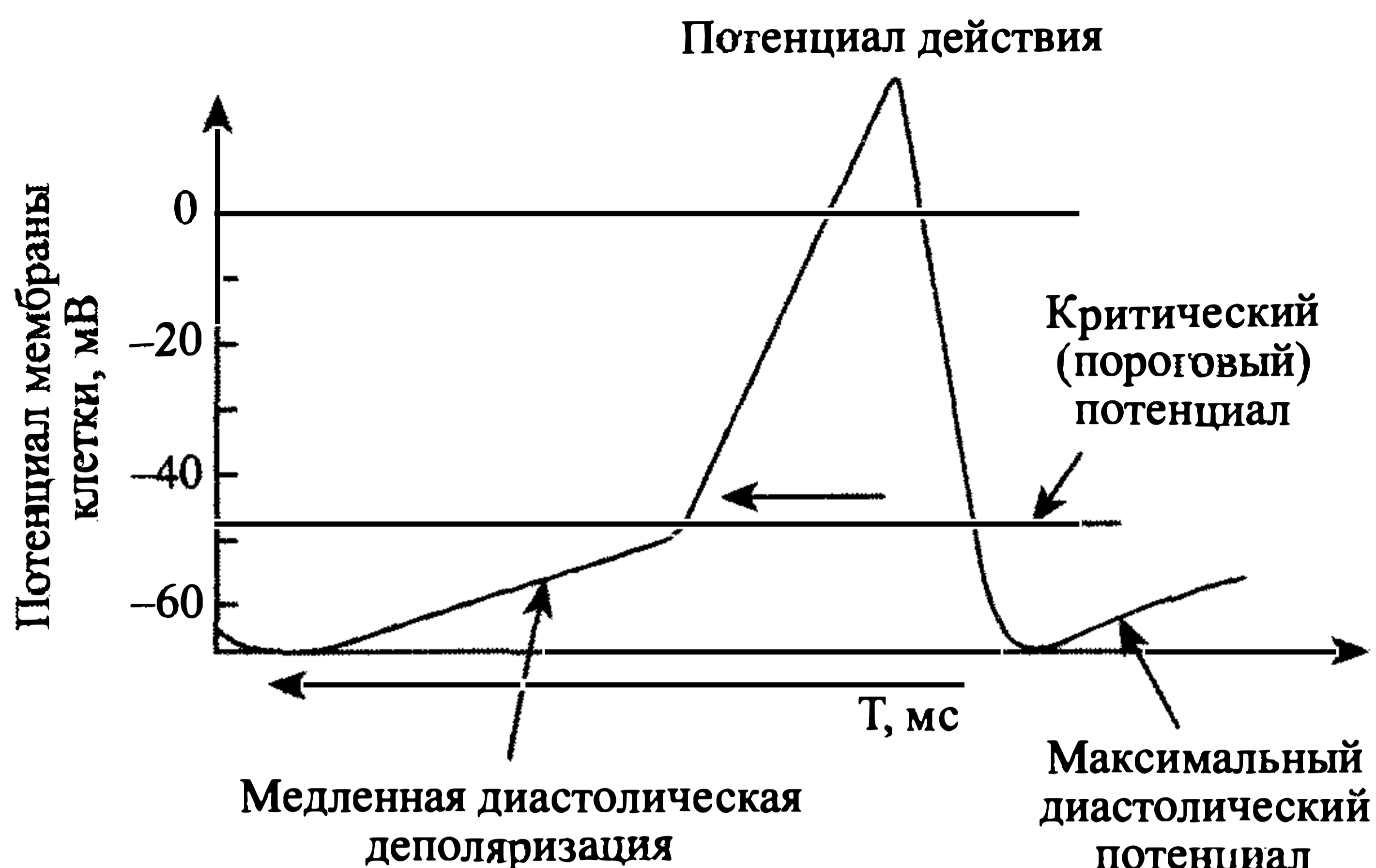


Рис. 51. Спонтанные изменения мембранного потенциала клетки синусно-предсердного узла

ках сердца, способных к возбуждению, и обуславливают возникновение там потенциалов действия. При снижении уровня максимального диастолического потенциала клеток синусно-предсердного узла, приближении к нему порогового критического потенциала или повышении скорости медленной диастолической деполяризации импульсы генерируются чаще, развивается *тахикардия*. Это наблюдается при повышенной температуре тела, под влиянием симпатического медиатора, вследствие растяжения участка синусно-предсердного узла. И наоборот, уменьшение скорости медленной диастолической деполяризации, гиперполяризация в период диастолы и отдаление критического порогового потенциала, возникающие при раздражении блуждающего нерва, сопровождаются замедлением генерации импульсов, а следовательно, и сокращений сердца — *брадикардией*. Колебания тонуса блуждающего нерва в процессе дыхания могут стать причиной *дыхательной аритмии* (ускоренное сердцебиение при вдохе, замедленное — при выдохе). Дыхательная аритмия в норме бывает у детей, но изредка может наблюдаться и у взрослых.

В патологических условиях возможна активация собственного автоматизма нижерасположенных отделов проводящей системы сердца (потенциальных водителей ритма). Такие условия могут возникнуть при снижении автоматизма синусно-предсердного узла или повышении способности к генерации импульсов в других участках миокарда. В этих случаях частота импульсов, генерируемых нормальным водителем ритма, оказывается недостаточной для угнетения автоматизма других отделов, что обуславливает возникновение дополнительных импульсов из эктопических очагов возбуждения.

Другим механизмом образования эктопических очагов возбуждения может быть разница потенциалов расположенных рядом миоцитов вследствие, например, неодновременного окончания реполяризации в них, что может вызвать возбуждение в волокнах, которые уже вышли из фазы рефрактерности. Это явление наблюдается при локальной ишемии миокарда и отравлении сердечными гликозидами.

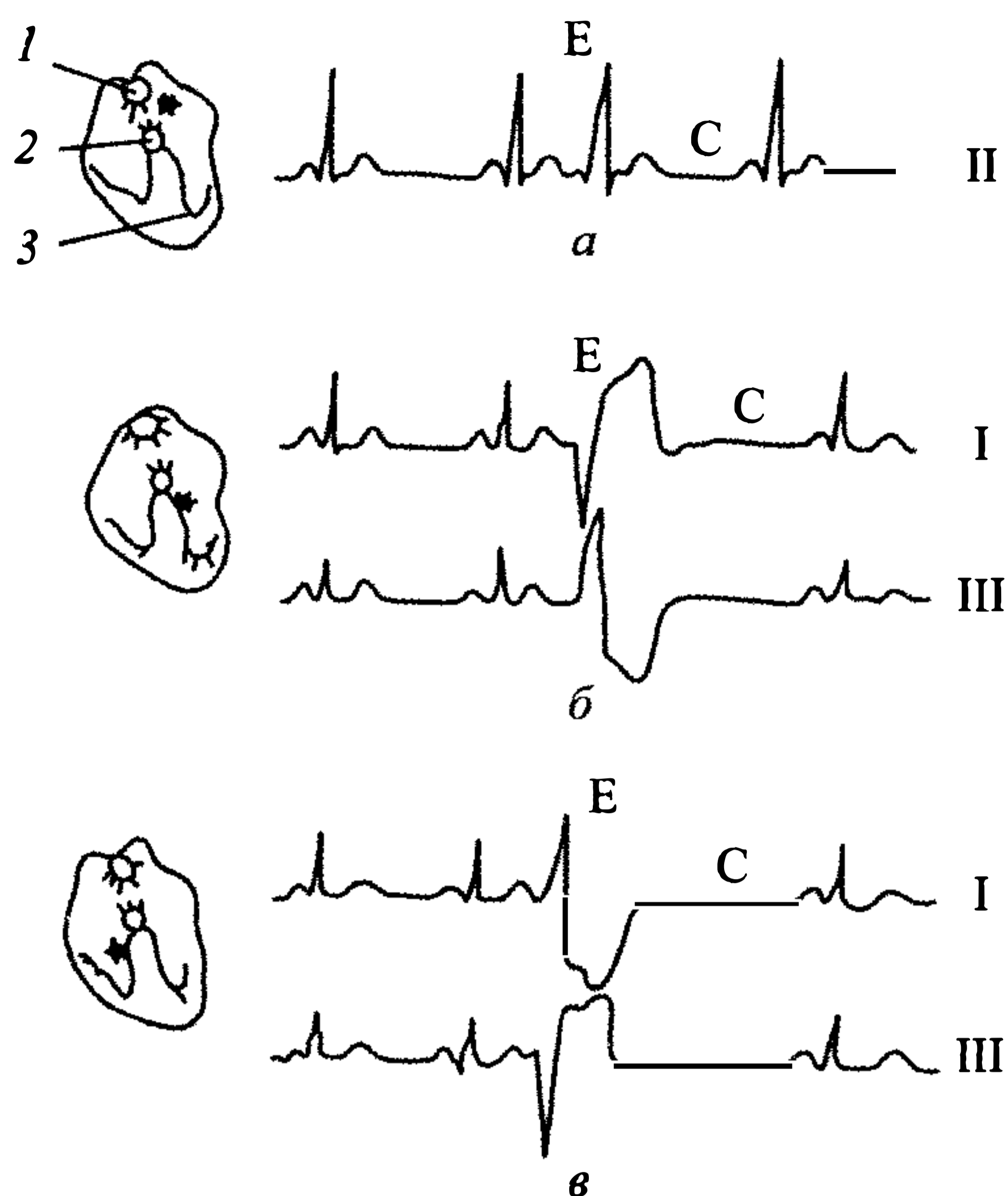


Рис. 52. Электрокардиограммы, характерные для предсердной (а), левожелудочковой (б) и правожелудочковой (в) экстрасистол:

1 — синусно-предсердный узел; 2 — предсердно-желудочковый узел; 3 — предсердно-желудочковый пучок; E — экстрасистола; C — компенсаторная пауза; I—III — отведения

шенного наполнения желудочков пульсовая волна при экстрасистолии уменьшена.

Предсердная экстрасистола обусловлена наличием очага эктопического возбуждения в различных участках предсердий. Характеризуется изменением формы зубца P (сниженный, двухфазный, отрицательный) при сохраненном комплексе QRS и несколько удлиненном диастолическом интервале после экстрасистолы. Это вызвано тем, что возбуждение, передающееся ретроградно, преждевременно разряжает нормальный синусный импульс, который совпадает с возбуждением желудочков. Следующий предсердный импульс, возникающий через нормальный интервал, по времени несколько отстает от момента окончания возбуждения желудочков — неполная компенсаторная пауза.

Предсердно-желудочковая экстрасистола наблюдается при возникновении дополнительного импульса в предсердно-желудочковом узле. Волна возбуждения, выходящая из верхней и средней частей узла, распространяется в двух направлениях: в желудочках — в нормальном, в предсердиях — в ретроградном. При этом отрицательный зубец P может совпадать с комплексом QRS. Диастолический интервал после экстрасистолы несколько удлинен. Экстрасистола может сопровождаться одновременным сокращением предсердий и желудочков. Компенсаторная пауза, возникающая после предсердно-желудочковой экстрасистолы из нижней части узла, такая же, как и при желудочковой экстрасистоле.

Во всех упомянутых случаях возникает внеочередное сокращение сердца или только желудочков — экстрасистола.

В зависимости от локализации очага, из которого исходит внеочередной импульс, различают несколько видов экстрасистол: синусную (или нормотопную), предсердную, предсердно-желудочковую и желудочковую. Поскольку возникшая в непривычном месте волна возбуждения распространяется в измененном направлении, изменяется и структура электрического поля сердца, что отражается на электрокардиограмме. Каждый вид экстрасистолы имеет свою электрокардиографическую картину, позволяющую определить место эктопического очага возбуждения (рис. 52).

Синусовая экстрасистола возникает вследствие преждевременного возбуждения части клеток синусно-предсердного узла. Электрокардиографически она не отличается от нормального сокращения, за исключением уменьшения диастолического интервала T—P. В результате укорочения диастолы и умень-

Для желудочковой экстрасистолы характерно наличие полной компенсаторной паузы после внеочередного сокращения. Она возникает вследствие того, что возбуждение, охватывающее желудочки, не передается через предсердно-желудочковый узел на предсердие и очередной нормальный импульс возбуждения, который образуется в синусно-предсердном узле, не распространяется на желудочки, находящиеся в фазе рефрактерности. Следующее сокращение желудочков происходит только после очередного нормального импульса. Поэтому продолжительность компенсаторной паузы вместе с предшествующим ей интервалом равна продолжительности двух нормальных диастолических пауз. Однако если сокращения сердца настолько редкие, что на момент поступления очередного нормального импульса желудочки успевают выйти из состояния рефрактерности, то компенсаторная пауза отсутствует. Внеочередное сокращение попадает в интервал между двумя нормальными и в этом случае носит название вставочной экстрасистолы. Поскольку волна возбуждения во время желудочковой экстрасистолы распространяется в желудочках как в нормальном, так и в ретроградном направлении, то это сопровождается значительной деформацией комплекса *QRS*.

Внеочередные сокращения могут быть одиночными или групповыми. При возникновении группы экстрасистол, которые быстро повторяются и полностью угнетают физиологический ритм, развивается *пароксизмальная тахикардия*. Нормальный ритм сердца внезапно прерывается приступом сокращений частотой от 140 до 250 в 1 мин. Длительность приступа может быть разной — от нескольких секунд до нескольких минут, после чего он так же внезапно прекращается и налаживается нормальный ритм.

Чаще всего наблюдается предсердная форма пароксизмальной тахикардии. А поскольку интенсивность потенциалов действия и длительность рефрактерных периодов увеличивается по ходу проводящей системы, то дистально расположенные участки ее не всегда способны воссоздать частоту импульсации, идущую из проксимальных отделов. Поэтому большая часть импульсов во время предсердной тахикардии не доходит до предсердно-желудочкового узла. Поскольку длительность рефрактерных периодов и потенциалы действия в волокнах правой ножки предсердно-желудочкового пучка являются большими, чем в левой, при высокой частоте импульсов чаще нарушается проведение возбуждения к правому желудочку.

Нарушение проводимости. Аритмия, вызванная нарушением проведения импульса, называется *блокадой*. Причиной блокады может быть повреждение проводящих путей, которое обуславливает удлинение рефрактерного периода, ухудшение других функциональных характеристик и сопровождается замедлением или полным прекращением проведения импульса. Нарушения проводимости могут возникать между синусно-предсердным узлом и предсердием, внутри предсердий, между предсердиями и желудочками и в одной из ножек предсердно-желудочкового пучка. При внутрипредсердной и внутрижелудочковой блокаде частота сокращений сердца не изменяется, а нарушения проявляются изменением формы электрокардиограммы. Изменением ритма и частоты сокращений сердца может сопровождаться предсердно-желудочковая блокада.

Предсердно-желудочковая, или поперечная, блокада сердца бывает полной и неполной. Выделяют три степени неполной блокады сердца (рис. 53).

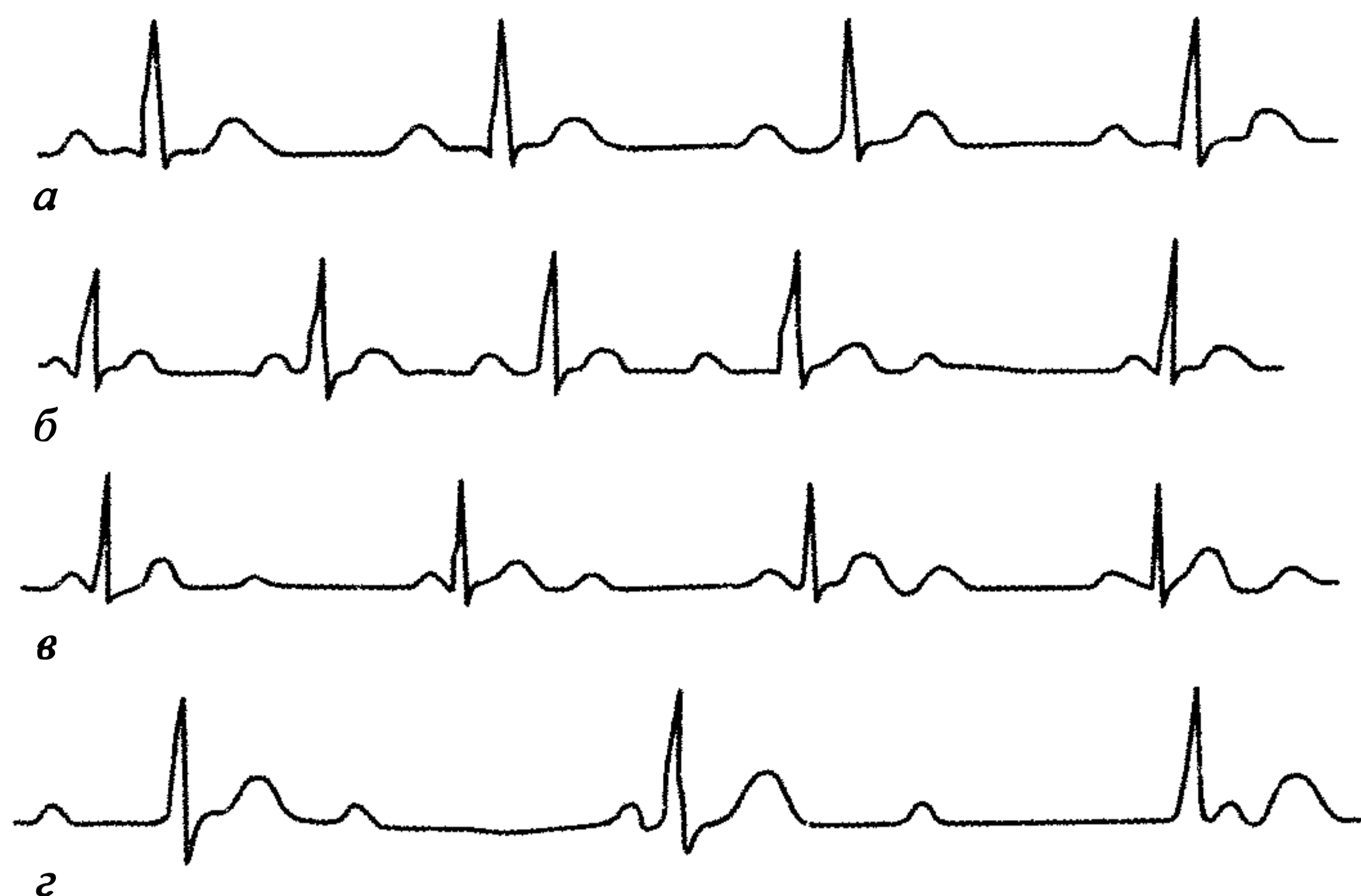


Рис. 53. Электрокардиограмма при предсердно-желудочковой блокаде:

а — I степень (удлинение интервала $P-Q$); б — II степень (постепенное удлинение интервала $P-Q$ в ряде последующих сокращений с выпадением одного очередного сокращения — периоды Самойлова—Венкебаха); в — III степень (проводится каждое второе возбуждение); г — полная поперечная блокада (предсердия и желудочки возбуждаются и сокращаются каждый в своем ритме)

Неполная предсердно-желудочковая блокада I степени характеризуется замедлением проведения импульса от предсердий к желудочкам, который сопровождается удлинением интервала $P-Q$ (0,2—0,5 с). Блокаде II степени (периоды Самойлова—Венкебаха) свойственно прогрессирующее удлинение интервала $P-Q$ до тех пор, пока одно из возбуждений, обычно восьмое-десятое, не проводится. После выпадения сокращения желудочка интервал $P-Q$ восстанавливается, постепенно удлиняясь с каждым сокращением сердца. Считается, что этот феномен обусловлен нарастающим замедлением проведения импульсов через узел. При блокаде III степени (блокада типа Мобитца) наблюдается выпадение каждого второго-третьего сокращения или, наоборот, проводится только каждое второе, третье или четвертое возбуждения предсердий.

При полной предсердно-желудочковой блокаде предсердия и желудочки сокращаются независимо друг от друга, каждый в своем ритме: предсердие с частотой приблизительно 70 в 1 мин, желудочки — приблизительно 35 в 1 мин (идиоventрикулярный ритм).

Особое значение имеет момент перехода неполной блокады в полную, когда к желудочкам не поступают импульсы от предсердий. Медленная диастолическая деполяризация в потенциальных водителях ритма возникает только спустя некоторое время после прекращения поступления импульсов от синусно-предсердного узла. Данный период носит название *преавтоматической паузы*, во время которой наблюдается асистолия желудочков. При этом в результате прекращения притока крови к головному мозгу возникают потеря сознания, судороги (синдром Морганьи—Адамса—Стокса), возможна смерть. Тем не менее при возобновлении сокращений желудочков указанные симптомы обычно исчезают. Приступы могут повторяться многократно.

В случае нарушения проводимости в одной из ножек предсердно-желудочкового пучка частота сердечных сокращений не изменяется, но сокращение соот-

ветствующего желудочка запаздывает вследствие того, что волна возбуждения доходит к нему окружным путем.

Нарушение усвоения ритма. Аритмия может заключаться в том, что нарушается воспроизведение частоты возбуждения (трансформация ритма, деление частоты) либо потенциалы действия и сокращения, идущие друг за другом, оказываются неодинаковыми (альтернация).

Трансформация ритма возможна при нарушении проведения возбуждения через различные участки проводящей системы сердца или во время перехода возбуждения из сердечных проводящих миоцитов на мышечные волокна. Она четко проявляется в случае нарушения функционального состояния сердца вследствие интоксикации, гипоксии или ишемии в сочетании с тахикардией. При этом частота возбуждений миокарда может не соответствовать частоте сокращений. Например, за каждым вторым потенциалом действия не наступает сокращение. Объясняется это тем, что сократительный аппарат клетки, система сопряжения возбуждения и сокращения имеют более длительный период восстановления, чем возбудимая мембрана сердечного миоцита. Поэтому данное явление возникает при таких поражениях миокарда, когда функциональные свойства мембраны еще сохранены, а сократительный аппарат уже нарушен, и рассматривается как неблагоприятный прогностический признак.

Альтернация характеризуется различными амплитудой и продолжительностью возбуждений и сокращений, идущих друг за другом. Возможна альтернация только возбуждений или только сокращений, или одновременно тех и других. Как правило, это связано с тем, что при поражении миокарда в ответ на один импульс возбуждаются и сокращаются все кардиомиоциты, а в ответ на следующий — лишь их часть. Поэтому потенциалы действия и амплитуда сокращений неодинаковы. Тем не менее могут возникать альтернирующие сокращения каждого мышечного волокна.

Нарушение усвоения ритма свидетельствует о выраженном расстройстве обмена и часто наблюдается при терминальных состояниях.

Аритмия вследствие одновременного нарушения автоматизма и проводимости. При наличии многочисленных эктопических очагов возбуждения и такого изменения проведения импульса, при котором нарушается скорость его проведения через различные участки миокарда либо импульс распространяется только в одном направлении, создаются условия для продолжительной циркуляции волны возбуждения в определенном отделе сердца, приводя к нарушениям ритма — трепетанию и мерцанию.

В нормальных условиях волна возбуждения, возникнув в одном месте, распространяется в обе стороны камеры сердца. Достигнув противоположной стенки, она гаснет, встретившись с другой волной, которая оставила за собой зону рефрактерности (рис. 54, а). Если же вследствие временной блокады или задержки поступления импульсов к некоторым участкам миокарда возбуждение проводится к месту, которое уже вышло из состояния рефрактерности, то создаются условия для продолжительной циркуляции импульса (рис. 54, б).

В ряде случаев частота сокращения предсердий достигает 250—400 в 1 мин. Такое состояние определяют как *трепетание предсердий*, которое может длиться несколько месяцев и лет. При этом вследствие неспособности желудочков воссоздавать учащенный ритм предсердий развивается относительная блокада сердца; желудочки отвечают сокращением на каждое второе, третье или четвертое сокра-

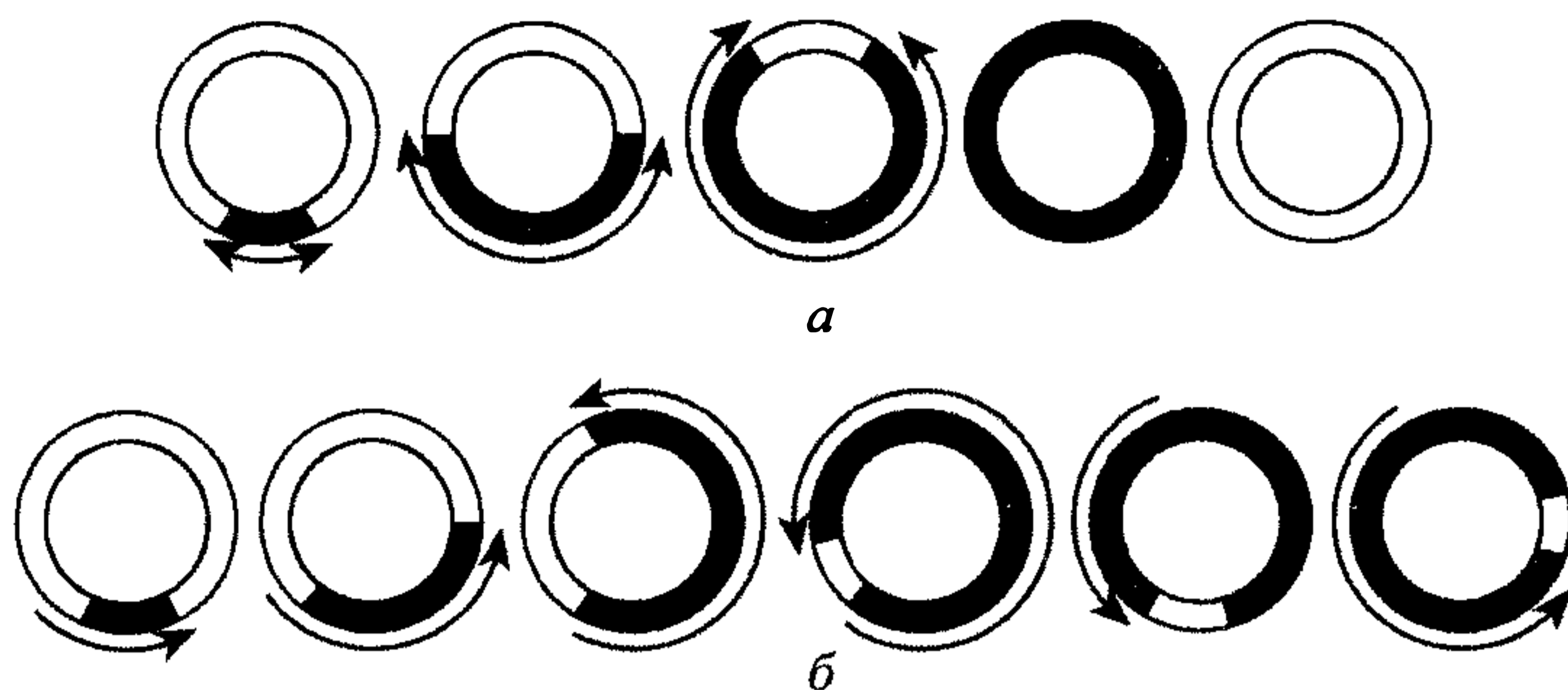


Рис. 54. Движение волны возбуждения по миокарду (по Б. Фолкову, 1967):
а — в норме; б — при мерцательной аритмии

щения предсердий, поскольку остальные волны возбуждения попадают в фазу рефрактерности. Сокращения желудочков могут возникать раньше достаточного наполнения их кровью, что обуславливает тяжелые нарушения кровообращения.

Если количество возбуждений предсердий достигает 400—600 в 1 мин, речь идет о *мерцании*, или *фибрилляции предсердий*. При этом сокращаются лишь отдельные мышечные волокна, а все предсердие находится в состоянии неполного сокращения, его участие в перекачивании крови прекращается. Большинство импульсов, хаотически поступающих в предсердно-желудочковый узел по отдельным мышечным волокнам предсердия, не способны вызвать его возбуждение, поскольку застают узел в состоянии рефрактерности или не достигают порогового уровня, вследствие чего предсердно-желудочковый узел возбуждается нерегулярно и сокращения желудочков носят случайный характер. Как правило, количество сокращений желудочков в 1 мин превышает норму. Нередко сокращения желудочков происходят до наполнения их кровью и не сопровождаются пульсовой волной. Поэтому частота пульса оказывается меньше, чем частота сокращений сердца, — дефицит пульса. Такое патологическое состояние сердца носит название *мерцательной аритмии*. Как правило, оно возникает при стенозе левого предсердно-желудочкового отверстия, тиреотоксикозе, кардиосклерозе.

При определенных патогенетических влияниях (прохождение электрического тока через сердце, наркоз хлороформом или циклопропаном, закупорка венечных артерий или другие случаи резкой гипоксии миокарда, травма сердца, действие токсических доз препаратов наперстянки и кальция) возникает *фибрилляция желудочков*. При этом вследствие хаотического сокращения отдельных мышечных волокон пропульсивная сила сокращения практически отсутствует, кровообращение прекращается, быстро возникает потеря сознания и наступает смерть. К фибрилляции приводит уменьшение содержания внутриклеточного калия, что обуславливает снижение мембранного потенциала сердечных миоцитов и облегчает возникновение в них деполяризации и возбуждения, а также изменение уровня нервных медиаторов, особенно катехоламинов.

Наиболее эффективное средство устранения фибрилляции желудочков — электрическая дефибрилляция (действие на сердце кратковременным электрическим разрядом), при которой происходит одновременная деполяризация всех клеток миокарда и прекращается асинхронное возбуждение кардиомиоцитов. С целью профилактики фибрилляции прибегают к коррекции солевого состава крови.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ НАРУШЕНИИ ПРИТОКА КРОВИ К СЕРДЦУ

Этот вид недостаточности развивается в тех случаях, когда к сердцу по венам поступает мало крови либо когда сердце не может принять всю поступающую кровь. Первое наблюдается при гиповолемии (кровопотеря) или резком расширении сосудов (коллапс), второе — вследствие скопления жидкости в полости перикарда, что затрудняет расширение полостей сердца во время диастолы.

Накопление жидкости в полости перикарда может быть быстрым и медленным. Быстрое накопление возникает в результате кровоизлияния после ранения или разрыва сердца либо при быстро развивающемся перикардите. В результате недостаточной растяжимости перикарда в полости повышается давление, препятствующее диастолическому расширению сердца. Возникает *острая тампонада сердца*. В эксперименте этот процесс моделируется введением жидкости в полость перикарда (А.Б. Фохт), что позволяет подробно изучить возникающие при этом патологические и компенсаторные механизмы. Прежде всего уменьшаются кровенаполнение полостей сердца, ударный объем сердца и артериальное давление. Между этими показателями и внутриперикардальным давлением существует четкая обратная зависимость: чем выше внутриперикардальное давление, тем ниже артериальное. Венозное давление при этом повышается.

Включение компенсаторных механизмов при перикардите происходит рефлекторно при участии сигналов, поступающих из трех рецепторных зон: 1) из зоны отверстий полых и легочных вен — в результате повышения давления на путях притока крови; 2) из аорты и сонных пазух (синокаротидные зоны) — вследствие снижения давления на путях оттока крови и дальнейшего уменьшения депрессорного эффекта; 3) из перикарда — под влиянием повышенного внутриперикардального давления. После перерезки блуждающих и депрессорных нервов, а также в случае угнетения рецепторных зон с помощью новокаина приспособительные механизмы не функционируют и нарушение кровообращения сопровождается значительными осложнениями. При тампонаде сердца мобилизация мощных механизмов компенсации для усиления сокращений сердца (гомео- и гетерометрические механизмы, инотропный эффект катехоламинов) малоэффективна или невозможна. Поэтому работает только сравнительно маломощный и энергетически неэкономный механизм компенсации и поддержания артериального давления — ускорение сердечных сокращений, к которому потом присоединяется сужение периферических сосудов. Этим и объясняется тяжелое клиническое течение острой тампонады сердца.

При медленном накопления жидкости в полости перикарда работа приспособительных механизмов оказывается более эффективной, повышение внутриперикардального давления в течение определенного времени может компенсироваться. Медленное накопление жидкости, наблюдаемое при хроническом экссудативном перикардите и гидроперикарде, сопровождается постепенным растяжением перикарда и увеличением объема его полости. Вследствие этого внутриперикардальное давление изменяется сравнительно мало, а нарушение кровообращения не возникает на протяжении длительного времени.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ РАССТРОЙСТВ КРОВООБРАЩЕНИЯ, СВЯЗАННЫХ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ СОСУДОВ

Кровообращение осуществляется вследствие тесного взаимодействия сердца и кровеносных сосудов. Основная задача последних заключается в том, чтобы регулировать объем периферического циркуляторного русла и его соответствие объему крови, а также постоянство и адекватность кровоснабжения органов и тканей. Все это становится возможным благодаря специфическим функциональным особенностям сосудов (эластичность, сократимость, тонус, проницаемость сосудистой стенки). Несмотря на то что эти особенности свойственны практически всем отделам сосудистого русла, можно выделить такие, где та или иная особенность преобладает. Согласно этому сосуды подразделяют на компенсирующие, резистивные, сосуды обмена и емкостные (рис. 55).

Компенсирующие сосуды — аорта, артерии эластического и мышечно-эластического типа. Их функция заключается прежде всего в том, чтобы превращать толчкообразные выбросы крови из сердца в равномерный кровоток. Эластические и коллагеновые структуры данных сосудов определяют напряжение сосудистой стенки, необходимое для противодействия значительному растягивающему действию крови. При этом важно, что поддержание постоянного функционального напряжения за счет указанных структур не требует энергии.

Резистивные сосуды, или **сосуды сопротивления**, — артериолы и венулы, размещенные в пре- и посткапиллярных участках сосудистого русла. Основное сопротивление кровотоку приходится на артериальную часть сосудистого русла (66 %), остальное — на капиллярную (27 %) и венозную (7 %). Сопротивление кровотоку в резистивных сосудах осуществляется благодаря их структурным особенностям (достаточно толстая сосудистая стенка по сравнению с диаметром просвета), а также способности гладкомышечных клеток стенки находиться в состоянии постоянного тонуса и активно изменять диаметр просвета в ответ на дополнительные нейрогуморальные влияния. Это обеспечивает соответствие просвета резистивных сосудов объему крови в них, а также контроль поступления крови в капилляры органов и тканей. Нельзя полностью исключить возможность активной регуляции просвета и в капиллярах. Такую роль выполняют периэндотелиальные клетки, которые по своему расположению в стенке и функциям напоминают клетки неисчерченной мышечной ткани.

Согласно современным представлениям, сосудистый тонус состоит из двух основных компонентов — базального и вазомоторного. Базальный компонент

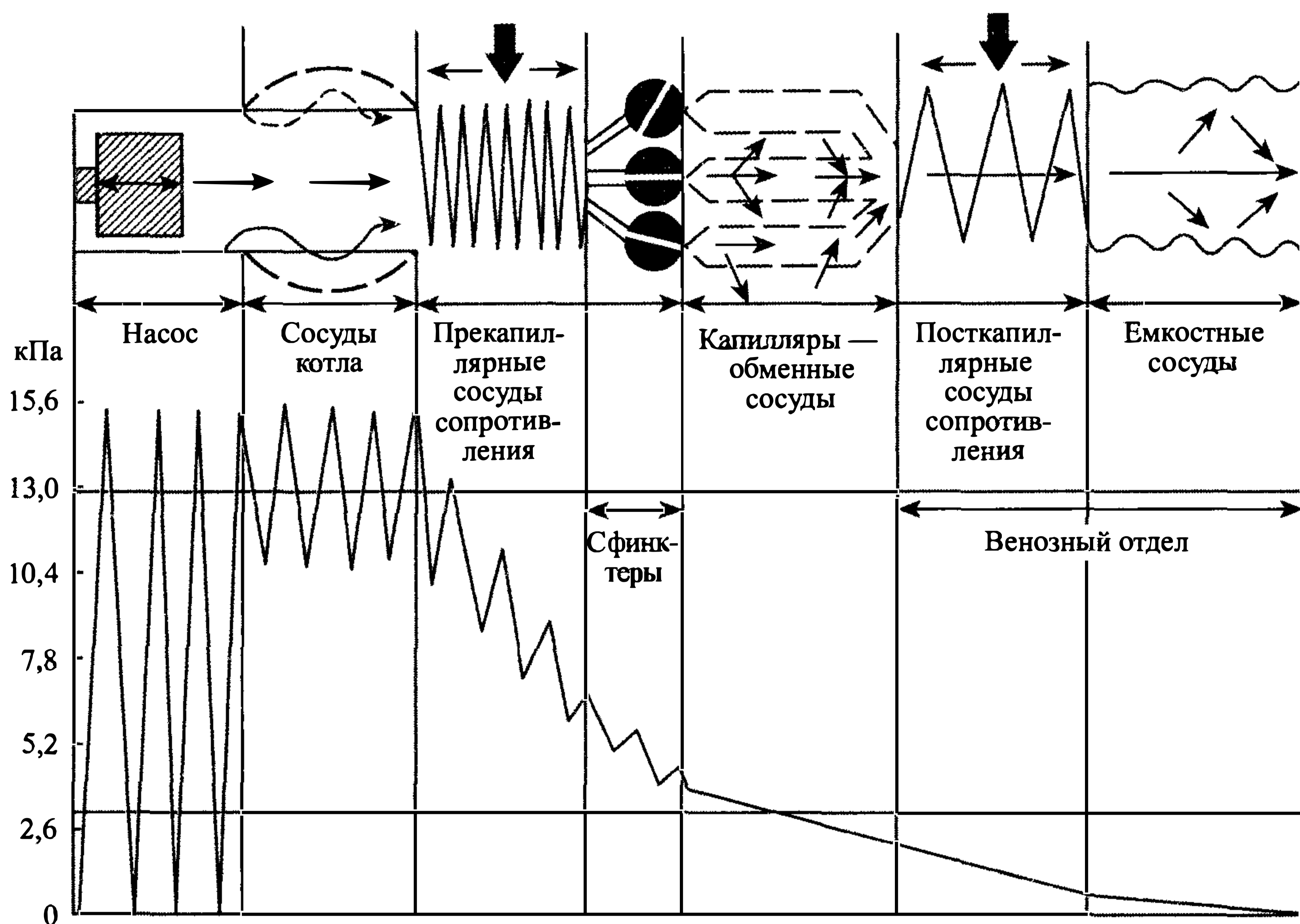


Рис. 55. Дифференциация системы кровообращения по функциональному признаку и изменение давления по ходу сосудистого русла (по Б. Фолкову, 1967)

сосудистого тонуса определяется структурными особенностями (плотной сосудистой “сумкой”, образованной эластическими и коллагеновыми волокнами) и миогенным фактором — той частью сокращения сосудистой стенки, которое возникает в ответ на растяжение ее кровью и обусловлено изменениями обмена, в частности обмена катионов, в мышечной ткани.

Вазомоторный компонент сосудистого тонуса зависит от сосудосуживающей симпатической иннервации и действия на гладкомышечные клетки сосудистой стенки гормонов, БАВ и местных метаболитических факторов.

Обменные сосуды — капилляры и венулы. На участках этих сосудов осуществляется двусторонний обмен между кровью и тканями водой, газами, электролитами, питательными веществами и метаболитами.

Емкостные сосуды (преимущественно мелкие вены) депонируют кровь для распределения ее и возвращения к сердцу. Основная масса крови (60—80 %) сосредоточена именно в этих сосудах. Выброс крови из емкостных сосудов осуществляется вследствие как пассивно-эластической отдачи и активных сокращений неисчерченных мышц стенки вен, так и сокращения поперечно-полосатых скелетных мышц, при котором кровь выдавливается из мелких и средних вен в крупные в направлении сердца.

Приведенная характеристика сосудов позволяет последовательно рассмотреть их патологию. Так, *атеросклероз*, который характеризуется *дистрофически-ин-*

филтративно-пролиферативными изменениями в артериях эластического и мышечно-эластического типов (т. е. компенсирующих сосудах), можно рассматривать как болезнь с преимущественным нарушением эластических свойств сосудов, хотя определенное значение могут также иметь нарушения их тонуса и проницаемости.

Соответственно артериальную гипер- и гипотензию следует отнести преимущественно к патологии резистивных сосудов, а нарушения проницаемости сосудистой стенки — к характерным признакам патологии сосудов обмена.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СОСУДАХ КОМПЕНСИРУЮЩЕГО ТИПА. АТЕРОСКЛЕРОЗ

Патологические изменения стенки артерий с отложением в них липидов патологи описывали еще в XVIII в., а сам термин “**атеросклероз**” (от греч. *άθήρη* — каша, *σκληρός* — твердый) предложил Ф. Маршан в 1904 г. Это понятие предполагало наличие двух типов изменений: скопление липидных веществ в виде кашицеобразных масс во внутренней оболочке (интима) артерий и собственно склероза — соединительнотканного уплотнения стенки артерий.

Атеросклероз является разновидностью более широкого понятия — *артериосклероза*, также включающего *артериосклероз (медиакальциноз) Менкеберга* и *артериолосклероз*, которые повреждают мышечную оболочку средних и мелких артерий и не сопровождаются отложением липидов. Артериолосклероз чаще всего возникает вследствие хронической гипертензии и сахарного диабета 1-го типа и вызывает микроангиопатии почек, сетчатки глаза и т. д.

Поскольку именно атеросклероз и его осложнения обуславливают наибольший риск роста заболеваемости и смертности в экономически развитых странах, изучение его этиологии и патогенеза до настоящего времени остается одной из важнейших проблем медицины.

Согласно современным представлениям, *атеросклероз — патологический процесс, возникающий в интима крупных и средних, эластических и мышечно-эластических артерий, возникающее в результате адгезии тромбоцитов и моноцитов, миграции, пролиферации и фагоцитарно-синтетической активации моноцитов-макрофагов и гладкомышечных клеток в ответ на повреждение эндотелия экзогенными и эндогенными факторами, в том числе качественно измененными или количественно избыточными липопротеидами, с дальнейшим образованием атером и фиброатером.*

Атеромы и фиброатеромы содержат преимущественно холестерин и его эфиры и имеют вид бляшки, которая может препятствовать кровотоку и является источником вазоконстрикторных эйкозаноидов. Вследствие этого, а также дисфункции эндотелиоцитов и снижения эластических свойств поврежденные атеросклерозом артерии имеют склонность к спазмированию и не могут адекватно изменять свой просвет в зависимости от потребности органа или ткани в кровоснабжении.

Сначала функциональная неполноценность склеротически измененных сосудов, а следовательно, органов и тканей проявляется лишь при повышении требований к ним, т. е. увеличении нагрузки. Дальнейшее прогрессирование атеросклеротического процесса может привести к снижению функциональных возможностей и в состоянии покоя.

Острый атеросклеротический процесс, как правило, сопровождается сужением и даже полным закрытием просвета артерий. При медленном склерозировании артерий в органах с нарушенным кровоснабжением происходят атрофические изменения с постепенным замещением функционально активной паренхимы соединительной тканью.

Склеротически измененные сосуды (наиболее частая локализация — аорта, артерии сердца, головного мозга, нижних конечностей) отличаются повышенной плотностью и ломкостью. Быстрое сужение или полное перекрытие просвета артерии при разрыве или отрыве атеросклеротической бляшки, что обуславливает тромбоз, тромбоэмболию или кровоизлияние в бляшку, служит причиной развития ишемии и некроза участка органа, т. е. инфаркта или ишемического инсульта.

Инфаркт миокарда — наиболее часто встречающееся и наиболее опасное осложнение атеросклероза венечных артерий.

Кроме того, бляшки повреждают и ослабляют среднюю сосудистую оболочку (медию), что может привести к возникновению аневризмы и ее разрыву.

Экспериментальные модели атеросклероза

В 1912 г. Н.Н. Аничков и С.С. Халатов предложили способ моделирования атеросклероза у кроликов посредством введения им в желудок холестерина (через зонд или в виде добавок к обычному корму). Четкие атеросклеротические изменения развивались через несколько месяцев после ежедневного введения 0,5—1,0 г холестерина на 1 кг массы тела. Как правило, они сопровождались повышением уровня холестерина в сыворотке крови (в 3—5 раз по сравнению с начальным уровнем), что стало основанием для предположения о ведущей патогенетической роли гиперхолестеринемии в развитии атеросклероза. Эта модель может быть легко воспроизведена не только у кроликов, но и у кур, голубей, обезьян, свиней.

У собак, крыс и других плотоядных животных, резистентных к действию холестерина, атеросклероз воссоздается лишь посредством комбинированного использования холестерина и метилтиоурацила, угнетающего функцию щитовидной железы. Такое сочетание двух факторов (экзогенного и эндогенного) обуславливает длительную и выраженную гиперхолестеринемия (свыше 26 ммоль/л — 1000 мг%). Добавление к пище сливочного масла и солей желчных кислот также способствует развитию атеросклероза.

Позднее С.С. Халатов, его ученики и другие исследователи доказали, что эндогенная гиперхолестеринемия, возникающая при длительном стрессе или введении стероидных гормонов без употребления холестерина с пищей, способна вызвать атеросклероз у любых животных.

Я. Ватанабе (1980) на кроликах и В. Кумар (1997) на мышах обнаружили, что генетические дефекты обмена липопротеидов, сопровождающиеся значительной гиперхолестеринемией, служат причиной выраженного атеросклероза и ИБС у экспериментальных животных.

Х. Баумгартнер (1964) вызвал развитие атеросклероза посредством деэндотелизации сосудов на фоне нормального уровня холестерина в крови.

Для понимания этиологии и патогенеза атеросклероза очень важен тот факт, что признаки этого заболевания, стабильно возникающие у интактных животных

как по модели Н.Н. Аничкова—С.С. Халатова, так и по модели Х. Баумгартнера, слабо проявляются или вовсе отсутствуют при нарушении функции тромбоцитов. В частности это доказали Т. Шимамото (1974) и Х. Мур (1976) в опытах с использованием антитромбоцитарной сыворотки.

Этиология

Приведенные экспериментальные данные, а также изучение спонтанного возникновения атеросклероза у человека и его эпидемиологии свидетельствуют о том, что данный патологический процесс развивается вследствие комбинированного действия нескольких факторов — внешних и внутренних, наследственных и приобретенных. В каждом конкретном случае один из них является основным.

В настоящее время известно свыше 200 факторов риска атерогенеза. Часть из них (наследственность, пол, возраст) относятся к *конституциональным*, или *эндогенным*, которые очень сложно или невозможно контролировать. Они обнаруживают свое действие с момента рождения (пол, наследственность) или на определенном этапе постнатального онтогенеза (возраст). Другие факторы относятся к *приобретенным*, или *экзогенным*. С их действием организм человека сталкивается в различные возрастные периоды и потенциально может их избегать.

Роль **наследственного фактора** в развитии атеросклероза подтверждают статистические данные о высокой частоте ИБС в некоторых семьях, а также у однояйцевых близнецов. Речь идет о наследственных формах гиперлиппротеидемии, генетически обусловленной неполноценности липопротеидлипазы, ферментов β -окисления жирных кислот, генетических аномалиях клеточных рецепторов для аполиппротеидов. Кроме того, в возникновении артериальной гипертензии и атеросклероза доказано значение полиморфизма генов, кодирующих ангиотензиноген, АПФ, рецепторы к ангиотензину II, дефекты генов NOS. Наконец, в развитии атеросклероза важную роль могут играть дефекты генов, регулирующих клеточный цикл при участии ФРТ, ФРФ, эндотелинов и специфических рецепторов к ним. Сюда же следует отнести и генетическую предрасположенность к инсулинорезистентности и сахарному диабету.

Пол. До наступления менопаузы женщины при отсутствии сахарного диабета, наследственной гиперхолестеринемии или тяжелой артериальной гипертензии болеют атеросклерозом и инфарктом миокарда не так часто, как мужчины (в среднем в 3—5 раз меньше). После 70 лет заболеваемость атеросклерозом среди мужчин и женщин приблизительно одинакова. Указанные отличия вызваны, с одной стороны, более низким исходным уровнем холестерина и содержанием его преимущественно во фракции неатерогенных α -липопротеидов сыворотки крови женщин, с другой — антисклеротическим действием женских половых гормонов. Снижение функции половых желез с возрастом либо по другой причине (удаление или облучение яичников) обуславливает повышение в сыворотке крови уровня холестерина и резкое прогрессирование атеросклероза.

Допускается, что защитное действие эстрогенов сводится к регуляции не только концентрации холестерина в сыворотке крови, но и других видов обмена в стенке артерий, в частности окислительного. Такое антисклеротическое действие эстрогенов преимущественно проявляется в отношении венечных артерий.

Возраст. Учитывая резкое возрастание частоты и тяжести атеросклеротического поражения сосудов с возрастом, особенно после 30—40 лет, некоторые исследователи пришли к выводу, что атеросклероз — функция возраста и является исключительно биологической проблемой (И.В. Давыдовский, 1966). Этим объясняется пессимистическое отношение к практическому решению проблемы. Большинство исследователей, тем не менее, придерживаются мнения, что возрастные и атеросклеротические изменения сосудов, особенно в поздних стадиях своего развития, — это разные формы атеросклероза, но возрастные изменения сосудов обуславливают его прогрессирование.

Влияние возраста на развитие атеросклероза проявляется в виде местных структурных, физико-химических и биохимических изменений артериальной стенки и общих нарушений обмена веществ (гиперлипемия, гиперлипопротеидемия, гиперхолестеринемия) и его регуляции.

Гиперхолестеринемия, гипер- и дислипопротеидемия — один из важнейших факторов риска развития атеросклероза. Экспериментальные исследования Н.Н. Аничкова и С.С. Халатова позволили предположить важную этиологическую роль в возникновении спонтанного атеросклероза избыточного питания, в частности употребления пищи, богатой жирами. Опыт стран с высоким уровнем экономического развития доказывает: чем больше удовлетворяется потребность человека в энергии за счет животных жиров и продуктов, содержащих холестерин и насыщенные жирные кислоты, тем выше уровень холестерина в крови и заболеваемость атеросклерозом. Наоборот, в странах, где жиры животного происхождения составляют незначительную часть энергетической ценности суточного рациона (приблизительно 10 %), а преобладает употребление ω -3-ненасыщенных жирных кислот, пищевых волокон и антиоксидантов, заболеваемость атеросклерозом низкая (Азия, Африка, Латинская Америка, Юг Европы). Согласно разработанной в США программе, основанной на этих фактах, уменьшение употребления животных жиров, пропаганда здорового образа жизни, занятия спортом, контроль артериального давления и уровня глюкозы крови, борьба с инфекционными болезнями позволили значительно снизить смертность от инфаркта миокарда во второй половине XX в.

Однако в последнее время значение экзогенного холестерина в атерогенезе пересматривается. У многих людей, которые употребляют очень много животного холестерина, в частности у африканских масаев, не замечено развитие атеросклероза и его осложнений. В Украине в 1999 г. употребление холестерина было вдвое меньше, чем у жителей Германии, а сердечно-сосудистая заболеваемость, связанная с атеросклерозом, — вдвое больше. К тому же во Франции, где не наблюдалось уменьшение употребления продуктов животного происхождения, частота сердечно-сосудистых заболеваний в последнее время снизилась на 30 %. Все это свидетельствует о том, что атеросклероз не столько “диетическая”, сколько “социально-стрессовая” болезнь (Ж. Медведев, 2008).

Результаты экспериментов, проводимых в США на здоровых волонтерах (Ф. Керн, 1991), показали, что длительное избыточное употребление холестерина не сопровождается повышением его уровня в крови. Это связано с тем, что большая часть лишнего холестерина у человека вообще не всасывается в кишечнике, а избыток всосавшегося превращается в печени в желчные кислоты и выводится в кишечник. Кроме того, всосавшийся холестерин снижает синтез эндогенного холестерина в печени.

С другой стороны, полное отсутствие в рационе холестерина не гарантирует защиту от гиперхолестеринемии и развития атеросклероза, поскольку большая часть холестерина крови синтезируется в печени из углеводов. В частности, патологоанатомические наблюдения Ф. Благе на материале умерших от голода и стресса узников нацистского концлагеря Дахау показали значительное поражение сосудов атеросклерозом. Генетические нарушения обмена липидов, стресс и гормональные нарушения играют более существенную роль в развитии гиперхолестеринемии, чем употребление жиров. Так, на Севере Европы, в США, Канаде, Австралии, Новой Зеландии высокая заболеваемость атеросклерозом коррелирует со значительной распространенностью наследственных гипер- и дислипопротемий, патологических генов апопротеидов, в частности апопротеида (а), и их рецепторов. Вместе с тем у монголоидов такие патологические гены почти не обнаруживаются, равно как и сочетание гиперхолестеринемии с атеросклерозом.

В крови холестерин входит в состав хиломикронов (мелкодисперсных частиц, нерастворимых в плазме) и липопротеидов — супрамолекулярных гетерогенных комплексов триглицеридов, эфиров холестерина (ядро), фосфолипидов, холестерина и специфических белков (аполипопротеиды: апо-А, апо-В, апо-С, апо-Е), образующих поверхностный слой.

Липопротеиды отличаются размерами, соотношением липидного ядра и белковой оболочки, качественным составом и атерогенностью. Выделены четыре основные фракции липопротеидов плазмы крови в зависимости от плотности и электрофоретической подвижности. Определено высокое содержание белка и низкое содержание липидов во фракции ЛПВП (α -липопротеиды) и, наоборот, низкое содержание белка и высокое содержание липидов во фракциях хиломикронов, ЛПОНП (пре- β -липопротеиды) и ЛПНП (β -липопротеиды).

Липопротеиды плазмы крови доставляют синтезированные в печени и полученные с пищей холестерин и триглицериды к местам их использования и депонирования. ЛПВП оказывают антиатерогенное действие посредством обратного транспорта холестерина из клеток, в том числе сосудистой стенки, к печени с дальнейшим выведением из организма в виде желчных кислот. Другие фракции липопротеидов (особенно ЛПНП) являются атерогенными и обуславливают избыточное накопление холестерина в стенке сосудов.

В табл. 20 приведены классификация и характеристика первичной (генетически обусловленной) и вторичной (приобретенной) гиперлипопротеидемии с той или иной степенью выраженности атерогенного действия. Как видно из таблицы, в развитии атероматозных изменений сосудов основную роль играют ЛПНП и ЛПОНП, повышенная концентрация их в крови, избыточное поступление во внутреннюю оболочку сосудов.

Чрезмерный транспорт ЛПНП и ЛПОНП к сосудистой стенке может повредить эндотелий.

Согласно концепции американских исследователей Голдстайна и Брауна (1985), ЛПНП и ЛПОНП поступают в клетку путем взаимодействия со специфическими рецепторами (апо-В, апо-Е-рецепторы-гликопротеиды), после чего происходит их захват (эндоцитоз) и слияние с лизосомами. При этом ЛПНП расщепляются на протеины и эфиры холестерина. В свою очередь протеины расщепляются на свободные аминокислоты, которые выходят из клетки, а эфиры холестерина подвергаются гидролизу с образованием свободного холестерина, поступающего из лизо-

Таблица 20. Классификация первичной и вторичной гиперлиппротеидемии (ВОЗ, 1970)

Тип гиперлиппротеидемии	Распространенность	Уровень в плазме крови		Этиология	Механизм гиперлипидемии	Вероятность развития атеросклероза
		холестерина	триглицеридов			
I (гиперхиломикронемия)	Наблюдается редко	Нормальный или несколько повышен	Резко повышен	Врожденная активация синтеза ингибитора липопротеидлипазы, наследственный дефицит липопротеидлипазы (рецессивный тип наследования); дефицит апопротеида С-II; чрезмерное употребление пищевых жиров; системная красная волчанка	Недостаточность липопротеидлипазы плазмы крови	Несколько повышена
IIА (гипербеталипопротеидемия)	Наблюдается часто	Повышен	Нормальный	Генетическая аномалия рецепторов для ЛПНП (передается по доминантному типу); потребление пищи с высоким содержанием холестерина; сахарный диабет; гипотиреоз; нефротический синдром; синдром Кушинга; механическая желтуха	Сниженный катаболизм ЛПНП; повышенная секреция ЛПОНП и ЛПНП	Значительно повышена
IIБ (гипербетта- и пребеталипопротеидемия)	То же	То же	Некоторо повышен			
III (дисбеталипопротеидемия)	Наблюдается редко	То же	Повышен	Генетическая аномалия апопротеидов; употребление пищи с высокой энергетической ценностью с высоким содержанием холестерина; ожирение; гипотиреоз; кетоацидоз	Образование комплексов иммуноглобулинов с ЛПОНП, вследствие чего нарушается расщепление последних; повышенная активность липопротеидлипазы; повышенная секреция ЛПОНП	То же
IV (гиперпребеталипопротеидемия)	Наблюдается часто	Несколько повышен	То же	Сочетанная семейная гиперлипидемия, семейная гипертриглицеридемия (наследуется по доминантному типу); употребление пищи с высоким содержанием животных жиров; алкоголизм; ожирение; гепатит; сахарный диабет; уремия; подагра; голодание	То же + сниженная активность лецитинхолестерин-ацилтрансферазы	Повышена
V (гиперпребеталипопротеидемия и гиперхиломикронемия)	Достаточно распространена	Несколько повышен или нормальный	Значительно повышен	Семейная гипертриглицеридемия; дефицит апопротеида С-II; чрезмерное употребление жиров и простых сахаров; алкоголизм; гипотиреоз; прием диуретических средств и β-адреноблокаторов и др.	Уменьшенная скорость катаболизма ЛПОНП; избыток хиломикронов и ЛПОНП	Несколько повышена

сом в цитоплазму с дальнейшим использованием с той или иной целью (образование мембран, синтез стероидных гормонов и др.). Важно, что этот свободный холестерин угнетает синтез холестерина из углеводов, при избытке создает “запасы” в виде эфиров холестерина и жирных кислот, и самое главное — по механизму обратной связи угнетает синтез новых рецепторов для атерогенных липопротеидов и дальнейшее их поступление в клетку. Наряду с регулируемым рецепторопосредованным механизмом транспорта липопротеидов, обеспечивающим внутренние потребности клеток в холестерине, описаны межэндотелиальный транспорт, а также так называемый нерегулируемый эндоцитоз, который является трансцеллюлярным (в том числе трансэндотелиальным) везикулярным транспортом ЛПНП и ЛПОНП с дальнейшим экзоцитозом во внутреннюю оболочку артерий эндотелиоцитами, макрофагами, гладкомышечными клетками.

Таким образом, в механизме начальных изменений при атеросклерозе, характеризующихся чрезмерным накоплением липидов во внутренней оболочке артерий, могут играть роль несколько факторов:

1. Генетическая аномалия рецепторопосредованного эндоцитоза ЛПНП (отсутствие рецепторов (менее 2 % нормы), уменьшение их количества (2—30 % нормы), наличие которой свойственно семейной гиперхолестеринемии (гипербеталипопротеидемия типа IIА) у гомо- и гетерозигот.

2. Перегрузка рецепторопосредованного эндоцитоза при гиперхолестеринемии.

В первых двух случаях резко усиливается нерегулируемый эндоцитоз частичек липопротеидов макрофагами, клетками эндотелия и гладкомышечными клетками сосудистой стенки вследствие выраженной гиперхолестеринемии.

3. Замедление экскреции атерогенных липопротеидов из сосудистой стенки через лимфатическую систему в связи с гиперплазией, артериальной гипертензией, воспалительными изменениями.

Существенным дополнением к вышесказанному являются различные качественные преобразования (модификации) липопротеидов в крови и сосудистой стенке. Гликированные, окисленные, ацетилированные липопротеиды и комплексы липопротеидов с IgG, эндо- и экзотоксинами, гликозаминогликанами, фибронектином, коллагеном и эластином активнее, чем нормальные липопротеиды, захватываются макрофагами и миоцитами с помощью апо-рецепторнезависимого механизма эндоцитоза при участии “мусорных” рецепторов.

Артериальная гипертензия — важный фактор риска атерогенеза, особенно при давлении свыше 160/95 мм рт. ст., поскольку в данном случае заболеваемость инфарктом миокарда в 5 раз выше, чем при нормальном артериальном давлении. В эксперименте на кроликах, в пищу которых добавляли холестерин, атеросклеротические изменения развивались быстрее и достигали большей степени выраженности на фоне артериальной гипертензии. Это можно объяснить повреждением эндотелия, стимулированием гиперплазии гладкомышечных клеток сосудистой стенки и усилением инфильтрации липопротеидов в интиму артерий.

Сахарный диабет является одним из важнейших факторов риска развития атеросклероза, поскольку 75—85 % больных сахарным диабетом страдают атеросклерозом и умирают от него, а у 4/5 больных атеросклерозом диагностируют снижение толерантности к глюкозе. При прочих равных условиях риск развития инфаркта миокарда вдвое выше у больных сахарным диабетом, а индуцированная атеросклерозом гангрена нижних конечностей возникает в 100—150 раз чаще.

При любом типе сахарного диабета наблюдаются гиперхолестеринемия и гипергликемия, приводящие к повреждению эндотелия. Кроме того, гипергликемия обуславливает модификацию липопротеидов вследствие гликирования, что способствует их захвату клетками сосудистой стенки путем нерегулируемого эндоцитоза. Однако наибольшее значение для развития атеросклероза и его осложнений имеет сахарный диабет 2-го типа. Это обусловлено тем, что гиперинсулинемия, свойственная данному типу заболевания, активирует пролиферацию клеток сосудистой стенки (поскольку инсулин является фактором роста) и способствует синтезу атерогенных липопротеидов.

Стресс. Существуют наблюдения, свидетельствующие о более высокой заболеваемости атеросклерозом у людей “стрессовых профессий”, т. е. подвергающихся длительному и сильному нервному напряжению (врачи, учителя, пилоты, работники управленческого аппарата и др.).

В целом заболеваемость атеросклерозом выше среди городского населения. Это можно объяснить тем, что в условиях большого города человек чаще подвергается нейрогенным стрессовым влияниям. Эксперименты подтверждают возможную роль нервно-психического стресса в возникновении атеросклероза, что неудивительно, поскольку стресс сопровождается артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией и гипергликемией.

Интоксикация, обусловленная различными химическими веществами (фториды, CO, H₂S, бензол, свинец, кадмий, соединения ртути, гомоцистеин, никотин, избыточное количество мочевой кислоты или витамина D), также является фактором, приводящим к развитию атеросклероза. Большинство интоксикаций вызывают типичные дистрофические и инфильтративно-пролиферативные изменения в артериальной стенке.

К наибольшему повреждению сосудистой стенки приводят *табакокурение* (более 1 пачки в день) и *гипергомоцистеинемия*.

Согласно результатам клинических и эпидемиологических наблюдений последних лет, повышение уровня гомоцистеина в крови дает выраженный атерогенный эффект. Эта аминокислота обладает сильной прооксидантной активностью, вызывая повреждение эндотелиоцитов, агрегацию тромбоцитов и усиленную пролиферацию гладкомышечных клеток артериальной стенки. В свою очередь гипергомоцистеинемия возникает в результате недостатка витаминов B₆ (пиридоксина), B₉ (фолиевой кислоты) и B₁₂ (кобаламина) в организме (см. главу XIII “Патологическая физиология обмена витаминов”).

Инфекция. Бактериальная, паразитарная и вирусная инфекция за счет фактора интоксикации может вызвать повреждение эндотелиоцитов и неклеточных образований стенки крупных артерий, дальнейшее развитие воспалительного процесса и, как следствие, атеросклероза. В некоторых популяционных исследованиях установлено, что при хронической бактериальной инфекции (респираторной, гастроинтестинальной, урогенитальной и др.) риск прогрессирования атеросклероза крупных артерий повышается в 4 раза. В последнее время особое значение в развитии атеросклероза и ИБС приобретают латентные персистирующие инфекции, обусловленные цитомегаловирусом, герпесвирусом, вирусом гепатита А, *Chlamidia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*. Живые хламидии выявлены непосредственно в атероматозных бляшках (эндотелиоцитах, неисчерченных миоцитах и макрофагах). Иммунопозитивными относительно хламидийной инфекции явля-

ются 75 % лиц с выраженным атеросклерозом, относительно хеликобактерной и цитомегаловирусной инфекций — приблизительно 20 % больных атеросклерозом. Особую роль в повреждении эндотелия и активации эластолиза в артериальной стенке играют бактериальные экзо- и эндотоксины (М.Г. Цветкова, В.П. Захарова, Н.В. Крышталь, 2011).

Другие факторы. В некоторых случаях атеросклероз возникает на фоне предшествующих гормональных нарушений (гипотиреоз, снижение функции половых желез) или болезней обмена веществ (подагра, ожирение, ксантоматоз). Есть данные о том, что развитию атеросклероза способствуют гиподинамия, избыточное употребление сладостей, недостаток в рационе ванадия, селена, хрома, употребление мягкой воды, ионизирующее излучение и др.

Патогенез

Имеющиеся теории патогенеза можно свести к двум, принципиально отличающимся при ответе на вопрос: что первично, а что вторично при атеросклерозе, другими словами, что является причиной, а что следствием — липоидоз внутренней оболочки артерий или дегенеративно-пролиферативные ее изменения. Этот вопрос впервые задал Р. Вирхов (1856). Он первым и ответил на него, указав, что “при всех условиях процесс, вероятно, начинается с того, что основное вещество соединительной ткани, из которого преимущественно состоит внутренний слой артерий, становится хрупким”. Ученик Р. Вирхова Ю. Конгейм (1877) назвал атеросклероз хроническим воспалением, которое завершается жировой дистрофией, склерозом и кальцинозом.

С того времени и существует концепция немецкой школы патологов и ее последователей в других странах, согласно которой при атеросклерозе вначале развиваются дистрофические изменения внутренней оболочки артерий, а отложение липидов и солей кальция — явление вторичное. Преимущество указанной концепции в том, что она способна объяснить развитие спонтанного и экспериментального атеросклероза как в тех случаях, когда имеются значительные нарушения холестерина обмена, так и в тех, когда такие нарушения отсутствуют (около 50 % случаев). Основную роль авторы концепции отводят состоянию артериальной стенки, т. е. субстрату, который непосредственно вовлекается в патологический процесс. “Атеросклероз является не только и даже не столько отображением общих обменных нарушений (лабораторно они могут даже не определяться), сколько производным собственных структурных, физических и химических преобразований субстрата артериальной стенки... Первичный фактор, обуславливающий атеросклероз, лежит именно в артериальной стенке, в ее структуре и в ее энзимной системе” (И.В. Давыдовский, 1966).

На современном этапе учение об атеросклерозе обогатилось дополнительными экспериментальными фактами и клиническими наблюдениями в пользу указанной концепции. Выяснены причины и механизмы повреждения эндотелиоцитов сосудистой стенки как пускового механизма дальнейшего ответа организма на эндотелиальное повреждение (Р. Росс и соавт., 1976—1999). Следует отметить, что повреждающее действие на эндотелиоциты оказывают не только экзо-, но и эндогенные факторы из приведенного выше перечня. Особенно сильное повреждение химические факторы вызывают в участках артерий с турбулентным кровотоком и высоким артериальным давлением.

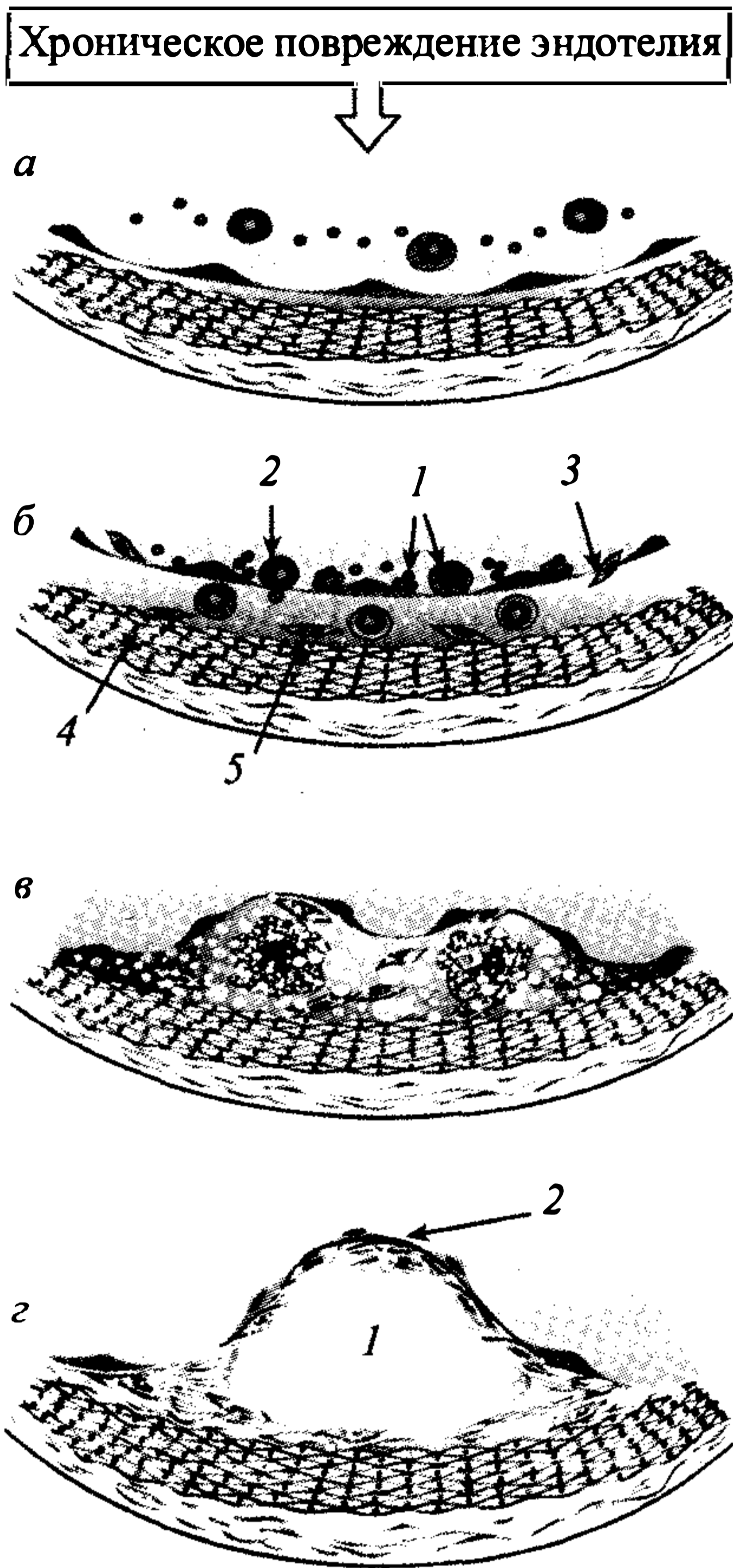
Рис. 56. Патогенез атеросклероза:

а — повреждение эндотелия при артериальной гипертензии, сахарном диабете, табакокурении, гиперхолестеринемии, гипергомоцистеинемии, инфекции, интоксикации; *б* — эмиграция и пролиферация клеток: 1 — адгезия тромбоцитов и моноцитов; 2 — эмиграция моноцитов в интиму; 3 — эмиграция предшественников гладкомышечных клеток из крови в интиму; 4 — эмиграция гладкомышечных клеток из меди в интиму; 5 — пролиферация гладкомышечных клеток; *в* — образование пенистых клеток вследствие захвата липопротеидов макрофагами и миоинтимоцитами; *г* — формирование атеросклеротической бляшки: 1 — липидное ядро, содержащее внеклеточный холестерин и клеточный детрит; 2 — фиброзная крышка

Далее в местах повреждения на поверхности эндотелиоцитов наблюдается экспрессия молекул клеточной адгезии, обуславливая прилипание к сосудистой стенке тромбоцитов и моноцитов, а затем и Т-лимфоцитов (рис. 56). Происходят миграция в интиму моноцитов и преобразование их в макрофаги. Медиаторы воспаления, вырабатываемые активированными тромбоцитами и лейкоцитами, индуцируют эмиграцию в интиму гладкомышечных клеток из меди и их предшественников из крови, стимулируют их пролиферацию и трансформацию в макрофагоподобные *миоинтимоциты*, которые способны вместе с макрофагами к нерегулируемому захвату атерогенных липопротеидов с помощью “мусорных” рецепторов и преобразованию в *пенистые клетки*. Напомним, что кроме медиаторов воспаления пролиферацию гладкомышечных клеток усиливают, в частности, инсулин, ангиотензин II и эндотелин.

Захват липопротеидов миоинтимоцитами и макрофагами происходит и при нормальном их уровне в крови, но значительно усиливается при гиперлипотеидемии. Фагоцитозу липидов способствует выделение активированными макрофагами и нейтрофилами большого количества активных кислородных радикалов, модифицирующих липопротеиды. Окисленные ЛПНП и ЛПОНП являются цитотоксическими относительно эндотелиоцитов и миоцитов, что вызывает их дисфункцию с угнетением синтеза NO и дополнительным синтезом хемокинов и факторов роста. Окисленные липопротеиды активно поглощаются макрофагами и миоинтимоцитами после связывания с “мусорными” рецепторами. Кроме того, может присоединяться иммунный механизм дополнительного повреждения клеточных и внеклеточных структур стенки артерии. Источником антигенов служат микроорганизмы, продукты их жизнедеятельности, антигены поврежденных собственных структур, а также модифицированные липопротеиды.

Цитокины — медиаторы воспаления — активируют не только миграцию и пролиферацию миоцитов, но и их синтетическую активность. Миоинтимоциты



синтезируют большое количество таких компонентов экстрацеллюлярного матрикса, как гликозаминогликаны, сиалогликопротеины, эластические и коллагеновые волокна.

На завершающем этапе апоптоз и некроз переполненных липидами пенистых клеток обуславливают экстрацеллюлярное отложение волокон и липидов. Формируется фиброатерома с липидным ядром и фиброзной крышкой. Содержание холестерина и его эфиров в липидном ядре постепенно увеличивается. Под влиянием циклооксигеназы и липоксигеназы макрофагов липидное ядро фиброатеромы становится источником эйкозаноидов, которые активируют спазм сосудов и образование тромбов. После этого наступает стадия осложнений (тромбообразование, кальцификация, эмболия, инфаркт, инсульт и др.; схема 19).

Доказано, что при атеросклерозе кроме местных признаков наблюдаются и системные проявления воспалительного процесса. К важнейшим из них относятся: увеличение в крови количества нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и повышение их функциональной активности; повышение в плазме крови уровня провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии и белков острой фазы воспаления; серопозитивность к хламидийной и хеликобактерной инфекции; возрастание концентрации и изменение профиля липопротеидов, их модифицированных форм в плазме, повышение их атерогенности при развитии инфекции, эндо- и экзотоксемии; увеличение содержания в крови свободнорадикальных продуктов и снижение ее антиоксидантного потенциала; повышение титра антител к модифицированным липопротеидам и увеличение количества Т-цитотоксических клеток.

Между местными и системными проявлениями воспалительного процесса при атеросклерозе существует взаимосвязь. Каждую атеросклеротическую бляшку можно рассматривать как очаг воспаления, вызванный местным повреждением эндотелия. Нарушение барьерной функции вызывает поступление в кровь медиаторов воспаления, а также продуктов с аутоантигенными свойствами с дальней-

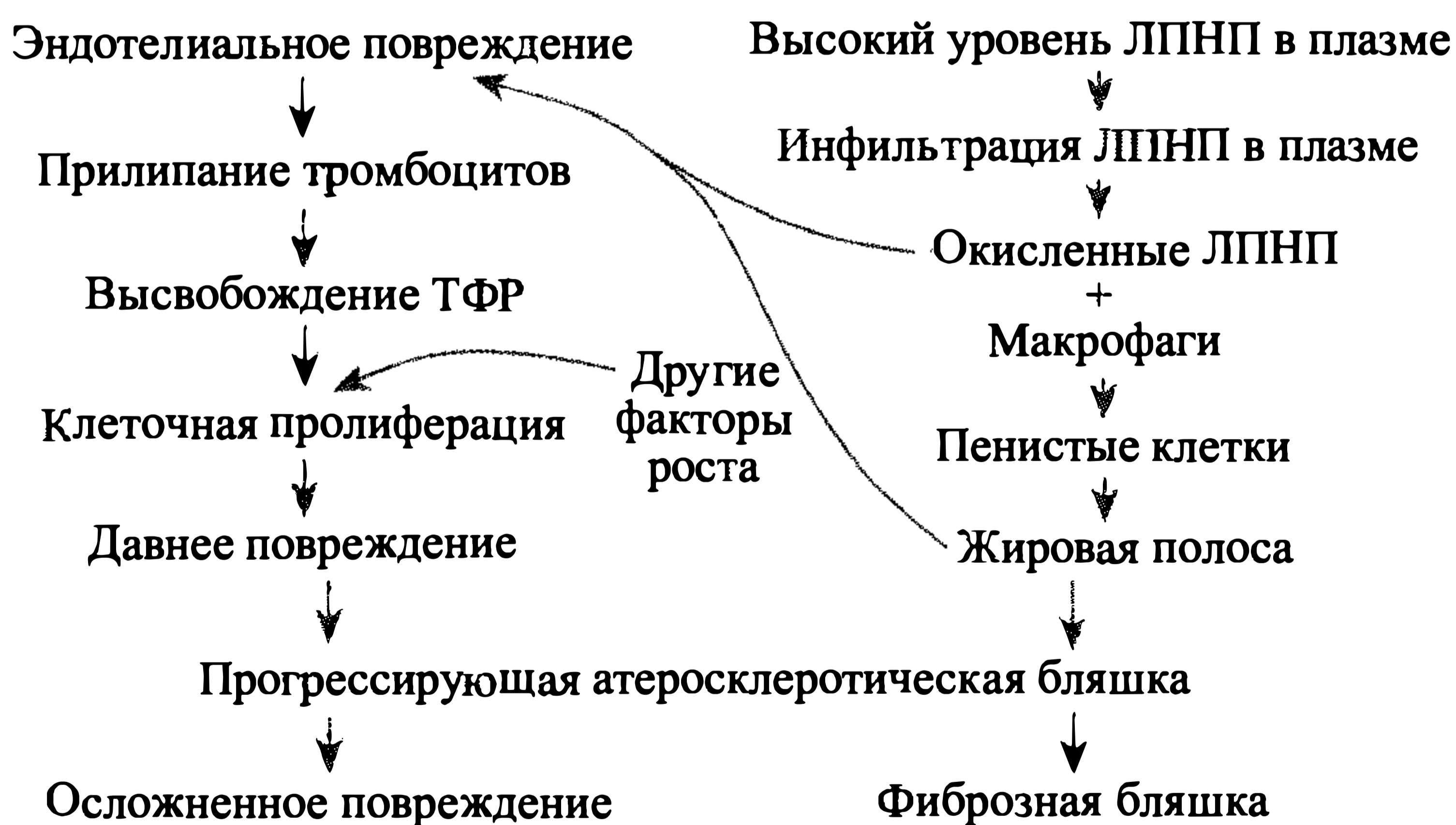


Схема 19. Патогенез атеросклероза: взаимосвязь гипотез липидной инфильтрации и ответа на повреждение

(адаптировано по D. Steinberg, 1988)

шим воздействием на сосудистую стенку системных факторов и расширением зоны влияния. Системное воздействие медиаторов воспаления повышает адгезивность эндотелия к тромбоцитам и лейкоцитам, приводя к формированию новых очагов повреждения эндотелия и образованию новых атеросклеротических бляшек. Дополнительное повреждение эндотелия может происходить и под влиянием иммунных механизмов. Кроме того, антитела, кислородные радикалы, гипергликемия, экзо- и эндотоксины, белки острой фазы обуславливают модификацию липопротеидов, которая ускоряет их эндоцитоз макрофагами и миоинтимоцитами сосудистой стенки. Так или иначе противовоспалительная терапия при атеросклерозе, апробированная в последнее время, доказала свою определенную эффективность.

В противоположность этим взглядам со времен исследований Н.Н. Аничкова и С.С. Халатова интенсивно развивалась концепция о главной роли в патогенезе атеросклероза общих метаболических нарушений, сопровождающихся гиперхолестеринемией, гипер- и дислипопротеидемией. С данных позиций, атеросклероз — это результат первичной диффузной инфильтрации липидов, в частности холестерина, во внутреннюю оболочку артерий. Дальнейшие изменения в сосудистой стенке (изменения эндотелия и клеточных элементов субэндотелиального слоя, мукоидный отек, дистрофические изменения волокнистых структур, продуктивные изменения) развиваются в результате наличия в ней липидов, т. е. являются вторичными.

Вначале ведущая роль в повышении уровня липидов, особенно холестерина, в крови принадлежала алиментарному фактору (избыточное питание), что дало название соответствующей *теории возникновения атеросклероза — алиментарная*. Тем не менее очень быстро ее пришлось дополнить, поскольку стало очевидным, что не во всех случаях атеросклероза можно установить причинную связь с алиментарной гиперхолестеринемией. Согласно *инфильтрационно-комбинационной теории* С.С. Халатова (1946), в развитии атеросклероза кроме алиментарного фактора важное значение имеют эндогенные нарушения липидного обмена и его регуляции, механическое влияние на сосудистую стенку, изменение артериального давления (главным образом его повышение), а также дистрофические изменения в самой артериальной стенке. В этой комбинации причин и механизмов атерогенеза одни (алиментарная и/или эндогенная гиперхолестеринемия) играют роль иницирующего фактора, другие либо обуславливают интенсивное поступление холестерина в сосудистую стенку, либо уменьшают его экскрецию из нее по лимфатическим сосудам.

Особая роль на начальном этапе гиперлипопротеидемии принадлежит повреждению эндотелия, на поверхности которого фиксируются моноциты и тромбоциты. Моноциты в дальнейшем мигрируют в субэндотелиальный слой и превращаются в пенистые клетки; тромбоциты выделяют ФРТ, стимулирующий пролиферацию фибробластов и гладкомышечных клеток.

Миграцию макрофагов крови в интиму сосудов обеспечивают моноцитарный хемотаксический фактор, который образуется под влиянием липопротеидов, и ИЛ-1, выделяемый макрофагами.

На завершающем этапе процесса формируются фиброзные бляшки как пролиферативный ответ гладкомышечных клеток, фибробластов и макрофагов на повреждение, стимулированный факторами роста тромбоцитов.

Приведенные выше концепции патогенеза на современном этапе отличаются лишь тем, что согласно *инфильтрационно-комбинационной теории* атеросклероз сопровождается гиперлипопротеидемией и гиперхолестеринемией, а *теория ответа на повреждение* (Р. Росс, А. Гломсет, А. Готто, Р. Джексон, 1976) объясняет развитие атеросклероза и без гиперхолестеринемии и первичным считает влияние на сосудистую стенку любых факторов, способных повредить эндотелий и стать причиной воспалительного процесса, а не только атерогенных и модифицированных липопротеидов.

О первичности повреждения эндотелия и развития воспаления убедительно свидетельствует тот факт, что модель Н.Н. Аничкова и С.С. Халатова, как и модель Х. Баумгартнера, не воспроизводится при болезни Виллебранда или при блокаде функции тромбоцитов, которые служат источником провоспалительных медиаторов и в первую очередь факторов роста, влияющих на пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки (см. рис. 56). Таким образом, концепция первичности местных изменений в артериальной стенке, высказанная более 150 лет тому назад, вновь становится актуальной.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ СОСУДОВ РЕЗИСТИВНОГО ТИПА

Резистивные сосуды принимают участие в поддержании артериального давления на нормальном уровне, следовательно, патология резистивных сосудов прежде всего проявляется значительным отклонением от нормы показателей артериального давления. Соответствующие патологические состояния называют артериальной гипер- и гипотензией. В первом случае уровни систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления составляют соответственно 140 и 90 мм рт. ст. и выше, во втором — они меньше нижних границ (100 и 60 мм рт. ст.) допустимых колебаний.

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия — постоянное повышение системного артериального давления.

Системное артериальное давление (сАД, или Р) — это среднее давление в артериях, благодаря которому кровь поступает к органам и тканям в течение всего сердечного цикла: $сАД = ДАД + 1/3 (САД - ДАД)$. Оно одинаково в аорте и других крупных артериях, потому что все они имеют большой диаметр и незначительное сопротивление.

В большинстве случаев первопричина артериальной гипертензии остается неизвестной, и такая гипертензия называется первичной. *Первичная артериальная гипертензия* носит название эссенциальной (Е. Frank, 1911), или идиопатической гипертензии, что указывает на неясность ее происхождения. На долю первичной гипертензии приходится 95 % всех случаев заболевания. Остальные 5 % составляет *вторичная артериальная гипертензия*, из них 2/3 случаев обусловлены болезнями паренхимы почек или их сосудов.

Вторичная артериальная гипертензия является симптомом (симптоматическая гипертензия), следствием другого заболевания (острый гломерулонефрит, пие-

лонефрит, хроническая почечная недостаточность, поликистоз почек, стеноз почечных артерий, почечный васкулит, ренинпродуцирующая опухоль, сужение аорты, гипер- или гипотиреоз, аденома гипофиза, опухоли мозгового или коркового вещества надпочечников, опухоли головного мозга, повышение внутричерепного давления, ишемическое нарушение мозгового кровообращения, введение глюкокортикоидов, эстрогенов, стероидных противовоспалительных и контрацептивных средств и др.).

Согласно рекомендациям ВОЗ (1999) выделяют несколько степеней (уровней) повышения артериального давления (табл. 21).

Таблица 21. Классификация артериального давления в зависимости от его уровня и степени артериальной гипертензии

Категория	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
<i>Артериальное давление</i>		
Оптимальное	≤ 120	≤ 80
Нормальное	< 130	< 85
Высокое нормальное	130—139	85—89
<i>Артериальная гипертензия</i>		
I степень (мягкая)	140—159	90—99
II степень (умеренная)	160—179	100—109
III степень (тяжелая)	≥ 180	≥ 110
Изолированная систолическая	≥ 140	< 90

Экспериментальные модели артериальной гипертензии

В эксперименте на животных постоянного повышения артериального давления можно достичь, последовательно влияя на различные звенья системы нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса.

Значительное и длительное повышение артериального давления развивается при одно- и двусторонней ишемии головного мозга, которая наступает после перевязки артерий, питающих мозг (позвоночных, сонных или их ветвей). Это *центрально-ишемическая гипертензия*, обусловленная снижением кровотока в ткани мозга и накоплением вследствие этого углекислого газа в стволе головного мозга, что вызывает мощную стимуляцию симпатических центров иннервации сердца и сосудов.

Аналогичного эффекта можно достичь посредством введения в мозжечково-мозговую (большую) цистерну мозга животных каолина, частички которого блокируют обратный ток спинномозговой жидкости по периневральным и периваскулярным лимфатическим путям. С одной стороны, повышается внутричерепное давление, с другой — наблюдается незначительная ишемия.

У высокоорганизованных животных (собаки, обезьяны) удалось вызвать гипертензию посредством столкновения процессов торможения и возбуждения (воздействие дифференцировочного раздражителя вслед за положительным без обыч-

ного между ними интервала, столкновение пищевого и защитного рефлексов). Развивающаяся гипертензия является результатом невроза. Возникновение артериальной гипертензии возможно в случае психоэмоционального стресса, в условиях зоосоциального конфликта.

Модели второй группы воссоздают артериальную гипертензию посредством повреждения депрессорных систем.

Гейманс в 1931—1937 гг. и Н.Н. Горев в 1939 г. получили *рефлексогенную гипертензию* (“гипертонию расторможения”) после двусторонней перерезки у кроликов и собак депрессорных нервов и синусных ветвей языкоглоточного нерва. Ее механизм обусловлен снижением тормозящей (“сдерживающей”) импульсации из рефлексогенных зон области дуги аорты и сонной пазухи. Разрушение ядра солитарного тракта путем электролитического действия дает такой же результат. К депрессорным факторам относятся ПГА, ПГЕ₁, ПГЕ₂, ПГІ₂. Естественно, что угнетение их синтеза (при введении индометацина) сопровождается повышением артериального давления.

Разработаны также почечные модели воспроизведения артериальной гипертензии. В 1934 г. Гольдблатт воссоздал хроническую артериальную гипертензию посредством частичного сужения просвета обеих почечных артерий (*реноваскулярная гипертензия*). Эта модель имеет следующие особенности: во-первых, она возможна лишь при частичном сужении просвета почечных артерий; во-вторых, гипертензию можно воссоздать только в случае ограничения поступления крови к обоим почкам. Одностороннее нарушение почечного кровообращения вызывает, как правило, нестойкую гипертензию, но если при этом удалить вторую (нормальную) почку, развивается стойкое повышение артериального давления.

Наконец, длительную гипертензию можно обусловить удалением обеих почек (*ренопривная гипертензия*) при переводе животных на гемодиализ или перитонеальный диализ для предотвращения уремии.

Прессорное действие на сосуды оказывают гормон мозгового вещества надпочечников адреналин и гормон гипоталамуса вазопрессин, вырабатываемый нейронами супраоптического и паравентрикулярного ядер. Если эти гормоны вводить в организм на протяжении длительного времени, а главное — регулярно, у подопытных животных развивается артериальная гипертензия. Ее возникновение связывают преимущественно с прямым влиянием адреналина и вазопрессина на мышечные элементы артериальной стенки. Кроме того, определенное значение имеет стимуляция адреналином ренин-ангиотензиновой системы (РАС).

В эксперименте на животных также доказана роль гормонов коркового вещества надпочечников в развитии артериальной гипертензии (Селье, 1943). Особое значение при этом имеют минералокортикоиды — дезоксикортикостерон и альдостерон. Постоянное их введение в умеренных дозах чувствительным животным (крысам, собакам, кроликам) с одновременным назначением им вместо питьевой воды раствора натрия хлорида обуславливает выраженный гипертензивный эффект. При исключении натрия хлорида из воды и пищи артериальное давление в ответ на введение дезоксикортикостерона или альдостерона не повышается. Считается, что непосредственной причиной гипертензии является увеличение содержания натрия в сосудистой стенке, что повышает ее чувствительность к вазопрессорным влияниям. Введение натрия хлорида не только приводит к развитию *минералокортикоидной гипертензии*, но и способно вызвать ее без каких-

либо дополнительных влияний (*солевая гипертензия*). Следует отметить, что у 2/3 животных (крыс) после отмены солевой диеты гипертензия сохранялась.

Существует прямая зависимость между уровнем артериального давления и суточной дозой натрия хлорида, длительностью его употребления, возрастом животных (молодые животные более склонны к развитию солевой гипертензии) и наследственной предрасположенностью. Выведены линии крыс, предрасположенных или резистентных к развитию солевой гипертензии. Причиной этой склонности у животных являются генетические дефекты функции почек или синтеза гормонов, вызывающих задержку натрия в организме. Другие варианты генетически обусловленной артериальной гипертензии основываются на склонности определенных линий животных (крыс) к частым инсультам (до 80 %), артериопатозу сосудов головного мозга, гиперчувствительности α -адренергических структур мышечных элементов сосудистой стенки к катехоламинам, наличию наследственных дефектов синтеза простагландинов.

Этиология

Специфическую причину первичной артериальной гипертензии идентифицировать не удалось и, наверное, ее не существует, так как первичная артериальная гипертензия ни по этиологии, ни по патогенезу не является единой болезнью. В каждом конкретном случае ее развитие определяется наследственными или приобретенными факторами, а чаще всего — их комбинацией с различными вариантами нарушения прессорных или депрессорных механизмов, большим или меньшим участием в этом процессе нервного, почечного и гормональных факторов.

Наследственные факторы. В настоящее время считается, что около 40 % случаев первичной артериальной гипертензии вызваны наследственными факторами. Наследственная предрасположенность к гипертензии полигенна, т. е. может быть обусловлена дефектами или полиморфизмом различных генов. Большая часть этих генов связана с почечной экскрецией натрия, а среди них наибольшее количество имеет отношение к РААС. Это дефекты генов, кодирующих рецепторы к ангиотензину II, синтез ренина, ангиотензиногена и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Кроме наследственной патологии системы РААС изучены несколько генов, которые влияют на почечный транспорт соли и воды и клеточный мембранный транспорт натрия и кальция. К ним, в частности, относятся дефектные гены, кодирующие Na^+/H^+ -противопереносчик, $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -котранспортер, Na^+, K^+ -АТФазу, атриальный и мозговой натрийуретические пептиды (факторы, гормоны) кардиомиоцитов, адреномедуллин мозгового вещества надпочечников и др. При синдроме Лиддла мутация генов, кодирующих в апикальной мембране нефроцитов собирательных трубок β - или γ -субъединицу натриевого канала, повышает его активность, приводя к задержке натрия в организме и развитию артериальной гипертензии. Другие гены, мутация или полиморфизм которых обуславливают развитие артериальной гипертензии посредством модуляции сосудистого тонуса, имеют отношение к синтазе эндотелиального NO, киназе рецептора G-протеина, адренергическим рецепторам, наследственной симпатикотонии. Важным наследственным фактором, приводящим к развитию атеросклероза и гипертензии, в настоящее время считают инсулинорезистентность с ассоциированной эндотелиальной дисфункцией. Гипергликемия на фоне

гиперинсулинемии повреждает эндотелий сосудов с угнетением синтеза и секреции NO и простаглицлина, нарушает структуру и функцию почек, стимулирует тканевую синтез ангиотензина II, способствует утолщению сосудистой стенки и уменьшению диаметра артериол.

Возраст. Артериальная гипертензия — это “болезнь осени жизни человека, которая лишает его возможности дожить до зимы” (А.А. Богомолец). Таким образом, возраст человека имеет большое значение в этиологии болезни. У лиц пожилого возраста (старше 60 лет) частота возникновения артериальной гипертензии составляет 60 %. Тем не менее и в молодом возрасте первичная артериальная гипертензия наблюдается довольно часто.

Пол. До 40 лет, начиная с подросткового возраста, мужчины болеют чаще, чем женщины. После 50 лет эти отличия сглаживаются, а после 70 лет большинство больных артериальной гипертензией составляют женщины.

Стресс. Без сомнения, определенную роль в развитии артериальной гипертензии играют перенапряжение нервных процессов под влиянием чрезмерных эмоций, стрессовых влияний, что служит причиной гиперактивации симпатического отдела автономной нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Об этом свидетельствуют “эпидемия” гипертензии у людей, переживших блокаду Ленинграда, ее высокая распространенность у лиц “стрессовых” профессий. Особое значение в этиологии заболевания имеют отрицательные эмоции, угнетенное настроение, чувство тревоги, в ответ на которые не может произойти двигательная реакция, вследствие чего вся сила их патогенного действия приходится на систему кровообращения. На этом основании Г.Ф. Ланг назвал гипертензию “болезнью неотрагированных эмоций”.

Употребление поваренной соли. Результаты проведенных среди населения некоторых стран (Япония, Китай), а также негритянского населения Багамских островов, некоторых районов Закарпатской области Украины эпидемиологических исследований доказали наличие тесной связи между уровнем артериального давления и количеством употребляемой поваренной соли. Считается, что длительное употребление свыше 6 г соли в день обуславливает развитие первичной артериальной гипертензии у лиц с наследственной предрасположенностью. Успешное экспериментальное моделирование солевой гипертензии подтверждает значение избыточного употребления поваренной соли. С приведенными наблюдениями хорошо согласовываются клинические данные о положительном терапевтическом эффекте низкосолевой диеты у пациентов с некоторыми формами первичной артериальной гипертензии. В то же время имеются данные, свидетельствующие о том, что уменьшенное поступление с пищей калия, кальция и магния при повышенном или нормальном количестве натрия также является фактором риска первичной артериальной гипертензии.

Наконец, следует отметить существование определенной зависимости между повышением артериального давления и избыточной массой тела, снижением физической активности, злоупотреблением алкогольными напитками, табакокурением и др.

Таким образом, определены несколько этиологических факторов артериальной гипертензии. В каждом случае болезни важно выяснить, какой из них является причиной, а какой — лишь способствует ее возникновению, особенно при наличии наследственной предрасположенности.

Патогенез

Согласно основному уравнению гемодинамики $Q = \Delta P/R$, вытекающему из закона Ома ($I = E/R$ для электрического тока), объемная скорость системного кровотока, или количество крови, выбрасываемое сердцем за минуту (Q , МОС), прямо пропорционально разнице давления (ΔP) между аортой и полыми венами и обратно пропорционально гидродинамическому сопротивлению в сосудах (R) или общему периферическому сопротивлению (ОПС).

Поскольку давление в полых венах составляет 0 мм рт. ст., можно считать, что $\Delta P = \text{сАД}$, а $\text{сАД} = \text{МОС} \cdot \text{ОПС}$ или $P = Q \cdot R$. МОС (Q) в свою очередь зависит от ударного объема сердца (УОС) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в 1 мин: $Q = \text{УОС} \cdot \text{ЧСС}$, т. е. от работы сердца. Величина УОС, или систолического объема сердца (в норме — 70 мл), определяется ОЦК (в норме — 4—5 л), скоростью венозного возврата крови к сердцу и силой его сокращения.

На основании того что МОС должен быть одинаковым в каждом отделе сосудистой системы, снижение давления крови от левого желудочка к правому предсердию зависит исключительно от ОПС. Поскольку в артериолах создается наибольшее сопротивление току крови по сравнению с другими отделами сосудистой системы, то и R зависит преимущественно от их структуры и функции (рис. 57).

Согласно уравнению Пуазейля $R = 8 \cdot \eta \cdot \ell / \pi \cdot r^4$, гидродинамическое сопротивление току жидкости прямо пропорционально ее вязкости (η) и длине сосуда (ℓ) и обратно пропорционально четвертой степени внутреннего радиуса сосуда ($1/r^4$). Поскольку вязкость крови и длина сосудов быстро не изменяются, ясно, что изменение сопротивления артериол преимущественно определяется изменением их радиуса ($R \approx 1/r^4$) вследствие сокращения или расслабления мышечной стенки. Так, уменьшение диаметра артериолы лишь вдвое приведет к повышению сопротивления в ней в 16 раз, а увеличение диаметра в 4 раза, что вполне возможно, снизит сопротивление и усилит местный объемный кровоток в 256 раз.

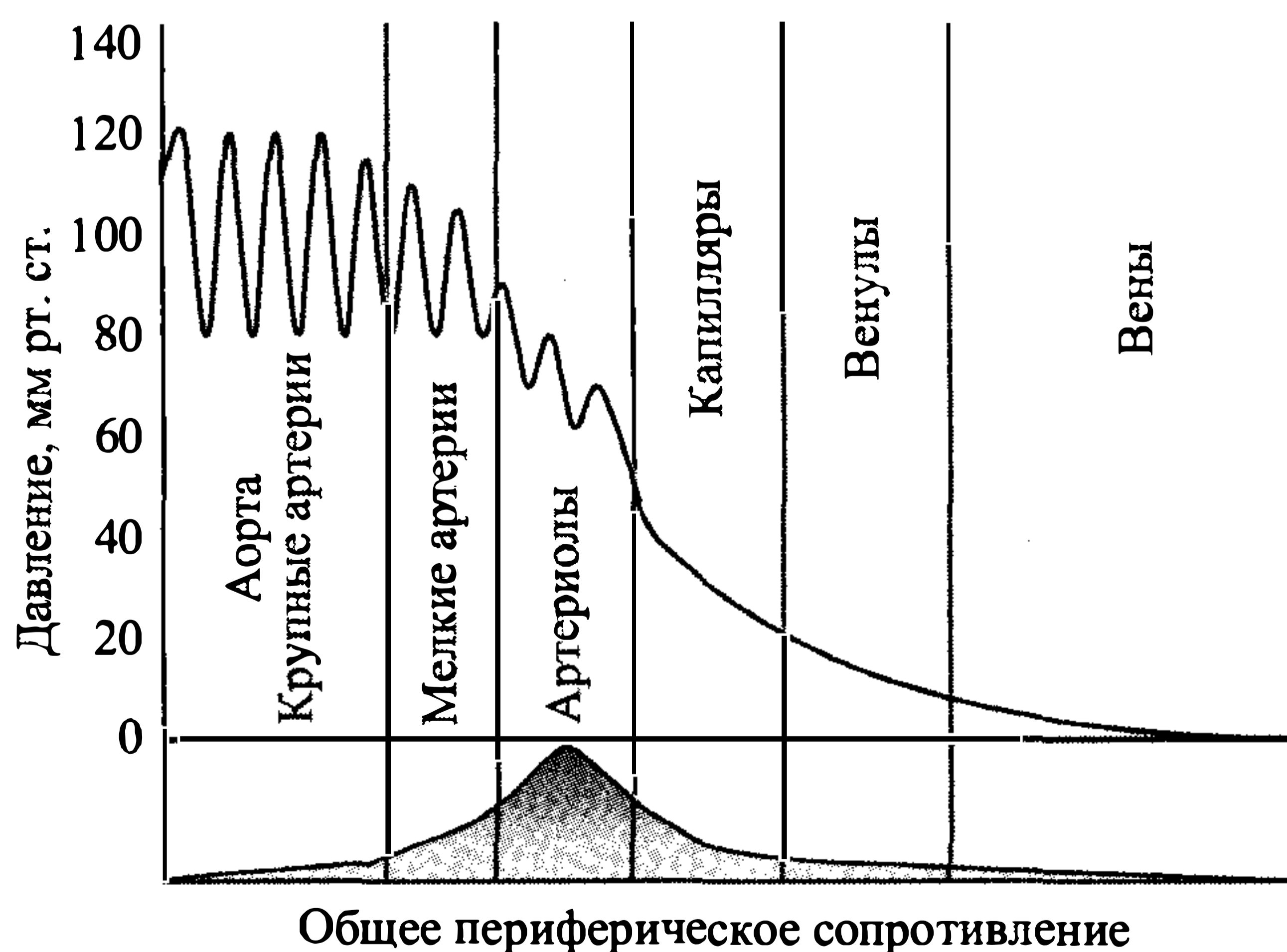


Рис. 57. Давление и общее периферическое сопротивление в большом круге кровообращения

Таким образом, артериальное давление обусловлено в основном двумя факторами: величиной МОС (Q), зависящей от частоты и силы сердечных сокращений, и сопротивлением, которому кровоток подвергается в сосудах (R), что преимущественно определяется диаметром артериол.

В зависимости от того, увеличение какого из двух параметров (Q или R) способствует повышению артериального давления, различают следующие *гемодинамические типы первичной артериальной гипертензии*: 1) гиперкинетический — увеличенный Q , не измененный или несколько сниженный R ; 2) эукинетический — увеличение как Q , так и R ; 3) гипокинетический — значение Q не изменено или несколько уменьшено, R — резко повышено.

Вторичная артериальная гипертензия также может иметь различные гемодинамические типы. Например, гипертиреоз вследствие усиления работы сердца под влиянием тиреоидных гормонов и, соответственно, увеличения Q соответствует гиперкинетическому типу. Гипотиреоз, наоборот, сопровождается отложением мукополисахаридов в стенке артериол, их сужением, повышением R , ослаблением сердечной деятельности и уменьшением Q , что соответствует гипокинетическому типу.

Следует отметить, что *на начальном этапе первичной артериальной гипертензии* в молодом и среднем возрасте основным ее признаком является повышение артериального давления, обусловленное не увеличением сосудистого тонуса, а усиленной сократительной деятельностью миокарда, что соответствует гиперкинетическому типу артериальной гипертензии (схема 20). При дальнейшем развитии заболевания гиперкинетический тип переходит в эукинетический и гипокинетический. На вопрос, касается ли это так называемой изолированной систолической артериальной гипертензии, возникающей у лиц пожилого возраста (после 65 лет) на фоне сниженной эластичности сосудов, в настоящее время утвердительно ответить невозможно.

Наследственная, стрессорная или центрально-ишемическая *гиперактивация симпатической нервной системы* (схема 21) непосредственно и в результате стимуляции секреции мозговым веществом надпочечников норадреналина и адреналина посредством воздействия на β_1 -адренорецепторы миокарда повышает частоту и силу сердечных сокращений, а с помощью влияния на α -адренорецепторы вызывает спазм неисчерченных мышц артерий, что повышает периферическое сопротивление в некоторых органах. Благодаря одновременному сосудорасширяющему действию адреналина на β_2 -адренорецепторы сосудов скелетных мышц, которые представляют большую часть сосудов тела, активация симпатoadреналовой системы приводит к увеличению МОС при практически неизменной величине ОПС. Кроме того, симпатoadреналовая система через α -адренорецепторы стимулирует вазоконстрикцию вен, увеличивая приток венозной крови к сердцу. Благодаря влиянию на β_1 -адренорецепторы гранулярных клеток юкстагломерулярного аппарата почек гиперактивация симпатического отдела нервной системы стимулирует секрецию ренина, который активирует РААС и, соответственно, почечную реабсорбцию натрия и воды. Посредством активации α_1 -адренорецепторов симпатoadреналовая система стимулирует Na^+ , H^+ -противопереносчики на апикальной мембране нефроцитов, что непосредственно усиливает реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах нефрона. Все это вызывает гиперволемию и

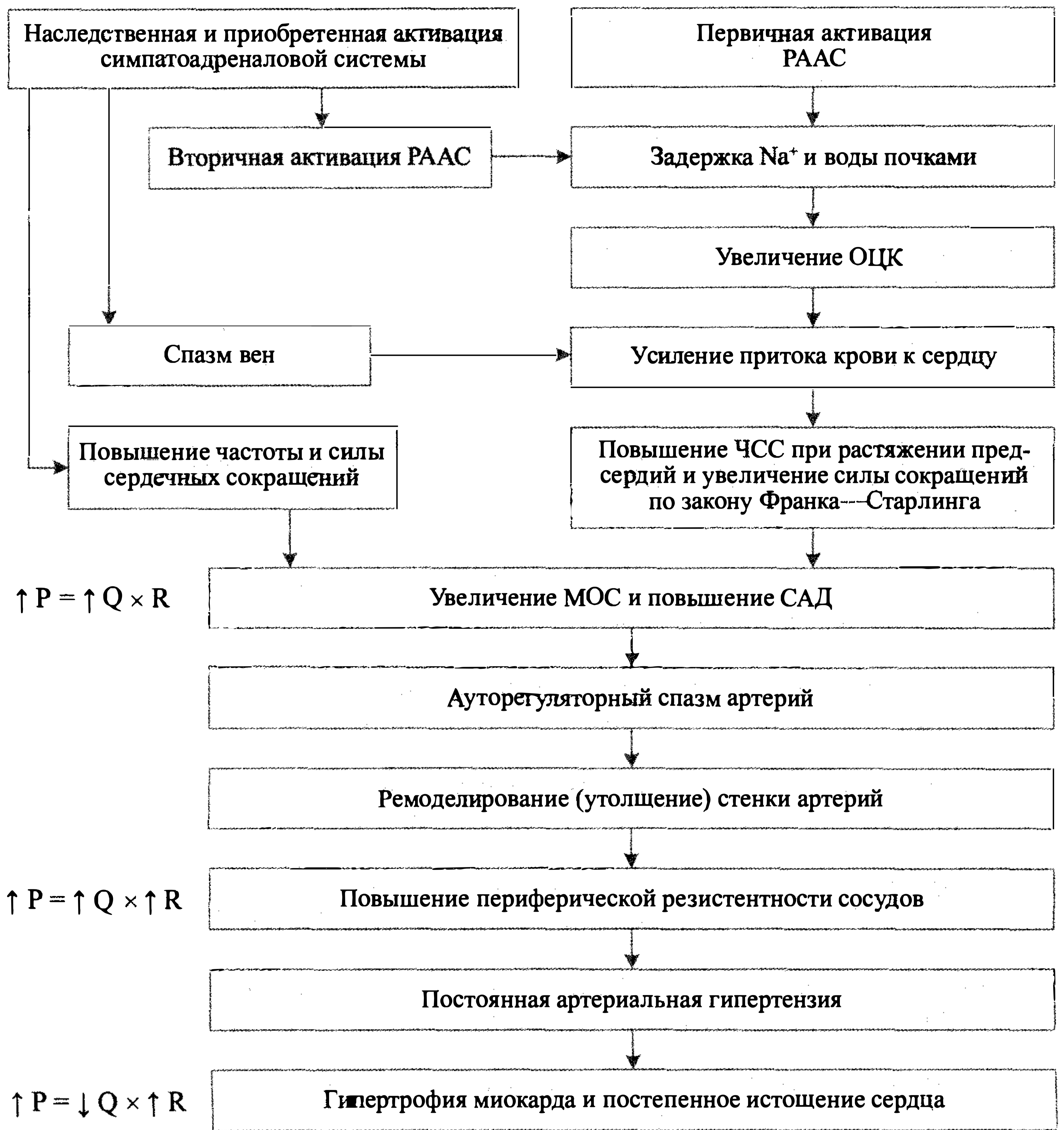


Схема 20. Патогенез первичной артериальной гипертензии

увеличивает приток крови к сердцу. Однако сильнее всего ОЦК увеличивается при наследственной или приобретенной стимуляции РААС.

Наиболее значимую роль в кардиоваскулярной патологии играет ангиотензин II (схема 22). Он может быть как циркулирующим гормоном — компонентом РААС, так и местным медиатором, который продуцируется многими тканями, в том числе сердцем и сосудами, в ответ на их повреждение. Ангиотензин II посредством AT_1 -рецепторов повышает вазомоторный тонус вследствие прямой стимуляции сокращений гладких мышц сосудов, угнетения высвобождения эндотелием NO и простациклина, а также инициации выработки эндотелиоцитами мощного вазоконстриктора — эндотелина. Ангиотензин II непосредственно стимулирует

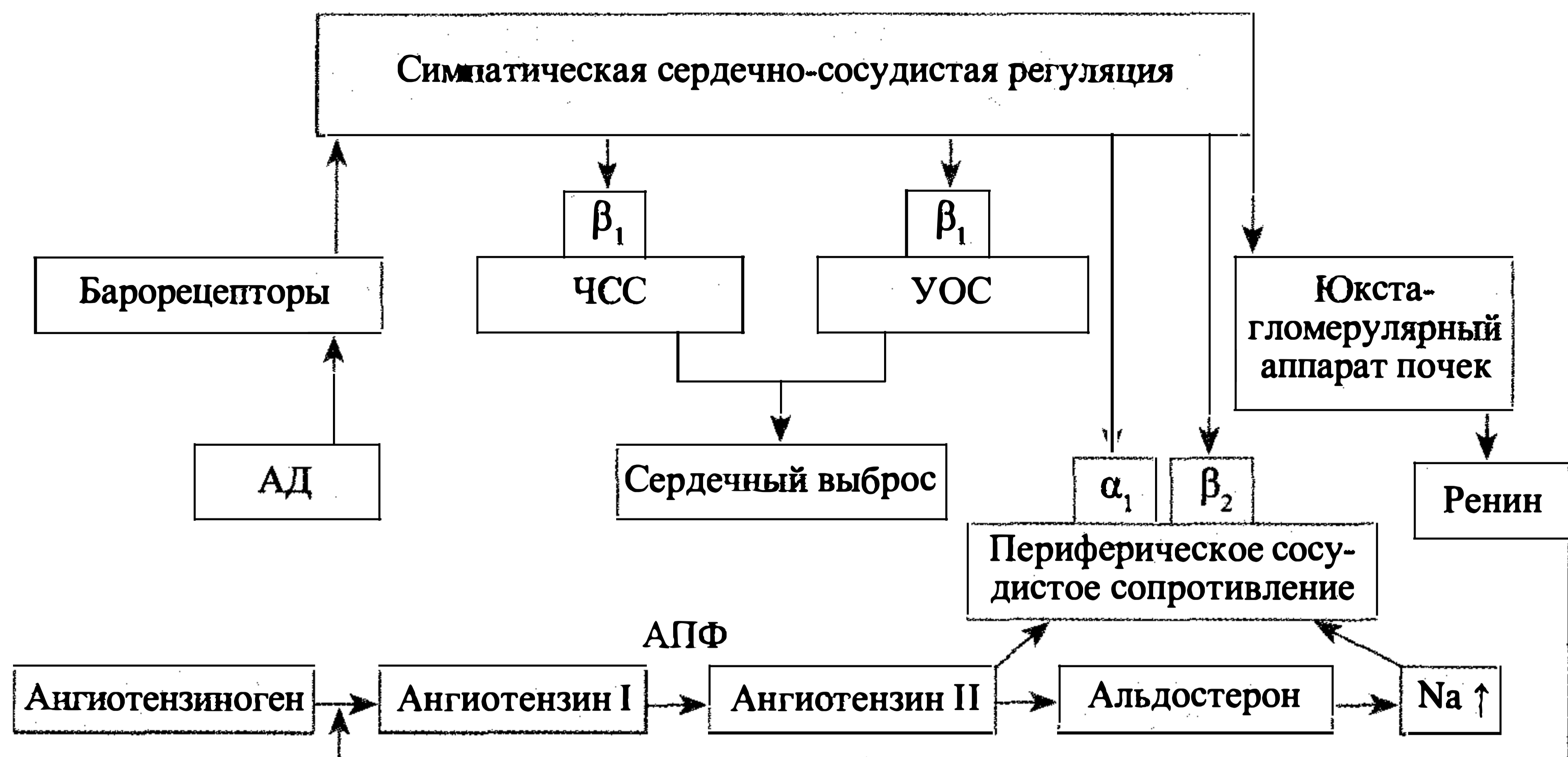


Схема 21. Симпатическая сердечно-сосудистая регуляция
(по D. Palm, 1993)

реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах и посредством активации секреции альдостерона клубочковой зоной коркового вещества надпочечников увеличивает реабсорбцию натрия в собирательных трубках.

Усиленный приток крови в правое предсердие приводит к повышению ЧСС и без предварительной активации симпатической нервной системы. Часть данного эффекта обусловлена прямым растяжением и раздражением атипичных клеток синусно-предсердного узла, однако большая роль в ускорении сердечных сокращений принадлежит развитию *рефлекса Бейнбриджа*: предсердные рецепторы растяжения посылают импульсы по афферентным волокнам блуждающего нерва в продолговатый мозг, а эфферентные сигналы передаются по симпатическим нервам к сердцу, что повышает частоту и силу сердечных сокращений. Кроме того, чрезмерное наполнение левого желудочка и его растяжение по закону Франка—Старлинга (гетерометрический механизм компенсации) дополнительно увеличивает силу сердечных сокращений и УОС. Все это повышает МОС и артериальное давление по гиперкинетическому типу.

У здорового человека (при отсутствии нарушений нейроэндокринной регуляции и функции почек) непрерывно осуществляется контроль системного артериального давления. Так, внезапное повышение тонуса симпатического отдела нервной системы и артериального давления при психической или физической нагрузке вызывает раздражение синокаротидных и аортальных *барорецепторов*, импульсы от которых по афферентным волокнам языкоглоточного и блуждающего нервов поступают в продолговатый мозг, где обуславливают торможение тонической активности симпатических сосудосуживающих нервов и возбуждают парасимпатические центры блуждающих нервов. В результате этого происходит расширение артериол и вен в периферических отделах большого круга кровообращения, уменьшение частоты и силы сердечных сокращений, что снижает артериальное давление. Если же фактор повышения артериального давления продолжает действовать более 1—2 сут., барорецепторы привыкают к повышенному давлению, перестраиваются и начинают воспринимать высокое давление как нормальное.

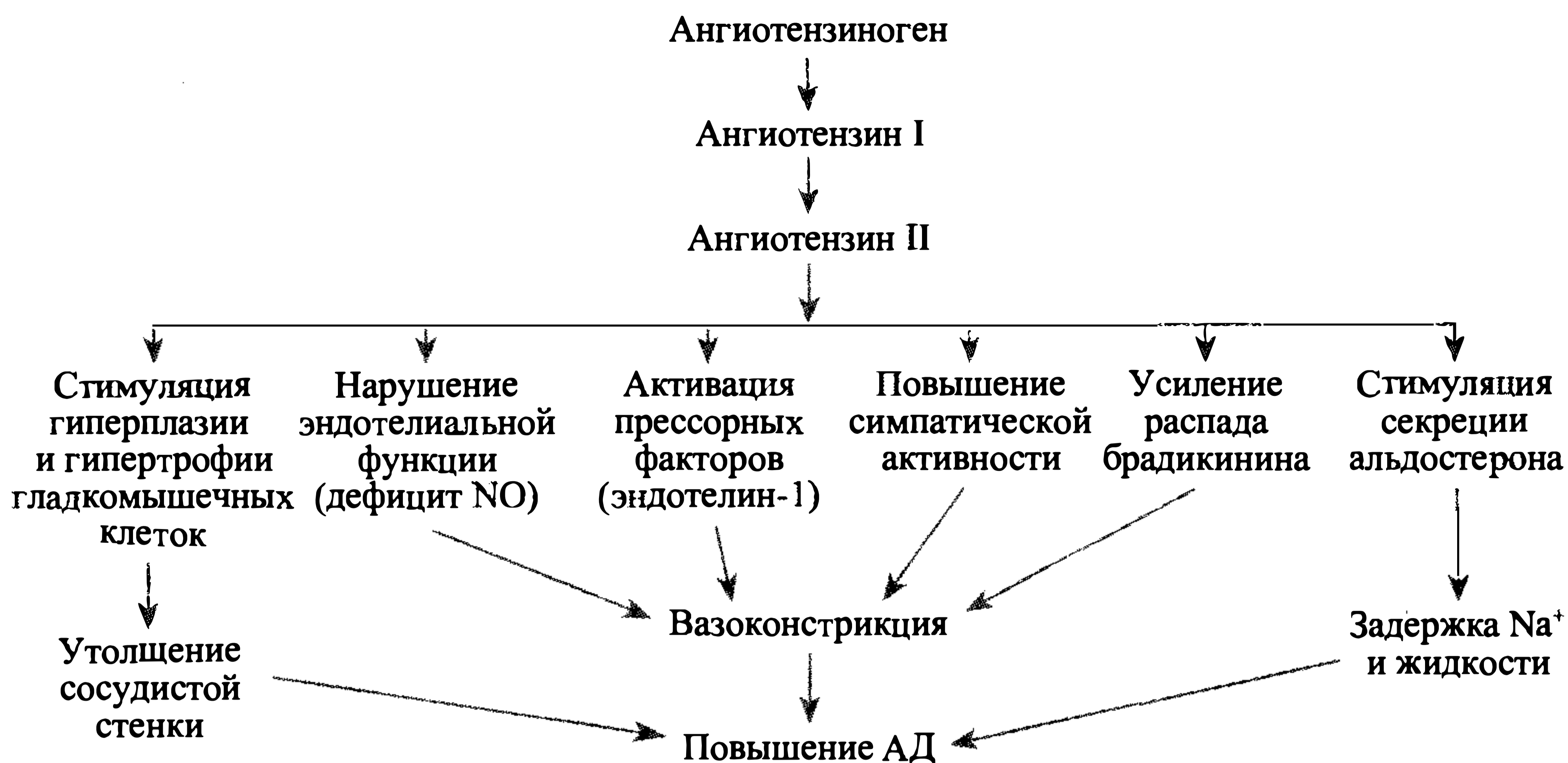


Схема 22. Механизм прессорного действия ангиотензина II

Длительный контроль артериального давления невозможен без нормального функционирования почек и их адекватной нейрогормональной регуляции, поскольку постоянство давления зависит от поддержания постоянного объема крови, который в свою очередь определяется способностью почек обеспечить нормальный уровень натрия и воды в организме с помощью вышеописанных механизмов (см. главу XI “Нарушение водно-электролитного обмена”). Если же из-за наличия наследственных или приобретенных нарушений защитные рефлекторные механизмы не способны быстро восстановить нормальный уровень артериального давления, то в этом случае артериальная гипертензия приобретает хроническое течение.

На втором этапе патогенеза первичной гипертензии хроническое повышение артериального давления приводит к вазоконстрикции, повреждению сосудистой стенки с ее дальнейшим перманентным утолщением (ремоделированием), сужением просвета артериол и повышением периферического сопротивления (см. схему 20). Это соответствует *закону Лапласа*: $T = P \cdot r$, который гласит, что напряжение сосудистой стенки (T) прямо пропорционально давлению (P) в сосуде и его радиусу (r). Согласно данному закону, если в кровеносных сосудах повышается артериальное давление, то для сохранения целостности сосудистой стенки и обеспечения нормального обмена веществ, который прямо зависит от постоянства T , необходимо уменьшить r . Эти теоретические соображения подтверждаются *законом Остроумова—Бейлиса*, сформулированным на основании клинических наблюдений, который гласит, что повышение артериального давления приводит к генерализованному спазму артериол и росту ОПС. Это обеспечивает постоянство кровотока в периферических органах и тканях и предотвращает разрыв мелких сосудов.

Сужение артериол происходит поэтапно благодаря следующим механизмам. Увеличение сердечного выброса и резкое повышение артериального давления, сопровождающиеся ускорением кровотока, согласно *миогенной теории ауторегуляции кровотока* приводят к растяжению гладкомышечных клеток стенки артерий и артериол, что по *закону Франка—Старлинга* вызывает их дальнейшее спазмирование, уменьшение радиуса сосудов, повышение ОПС и уменьшение скорости

кровотока до нормального уровня. Механизм усиленного сокращения после предшествующего растяжения как неисчерченных мышц, так и кардиомиоцитов, по современным представлениям, связан с быстрым поступлением кальция из внеклеточной жидкости в саркоплазму вследствие активации механозависимых кальциевых каналов сарколеммы.

Пролонгированное и значительное повышение артериального давления вызывает повреждение сосудистой стенки, тем самым стимулируя местное образование и секрецию ангиотензина II и эндотелина-1 — мощных вазоконстрикторов. Кроме того, как стало известно в последнее время, они являются факторами роста, которые стимулируют миграцию, гипертрофию и гиперплазию гладкомышечных клеток и фибробластов сосудистой стенки, синтез ими коллагена, эластина, протеогликанов, что приводит к утолщению меди и интимы. Ангиотензин II также обуславливает возникновение гипертрофии и фиброза миокарда после ишемического его повреждения или в ответ на постоянное повышение артериального давления. Пролиферативное утолщение артериол значительно усиливается при наличии инсулинорезистентности, поскольку гипергликемия дополнительно повреждает эндотелий, а избыток инсулина является фактором роста. Гипертензивное и гипергликемическое повреждение эндотелия также вызывает прилипание к сосудистой стенке тромбоцитов и моноцитов с развитием воспалительного процесса, сопровождающегося отеком и пролиферацией фибробластов интимы сосудов. Пролиферативное утолщение меди и интимы оставляет артериолы перманентно суженными, независимо от наличия или отсутствия стимулов, обуславливающих вазоконстрикцию. С этого момента ОПС постоянно повышено, а артериальная гипертензия приобретает признаки эукинетического, а после гипертрофии миокарда, кардиосклероза и истощения сердца — гипокинетического типа.

Последствия артериальной гипертензии. Ранняя стадия гипертензии, как правило, не имеет клинических проявлений, кроме повышенного артериального давления, и потому называется латентной. Она достаточно опасна, поскольку больные не обращаются за медпомощью и болезнь прогрессирует. Почти у 5 % больных с первичной или вторичной артериальной гипертензией наблюдается склонность к быстрому и значительному повышению артериального давления (САД > 200 мм рт. ст., ДАД > 120 мм рт. ст.). Эта патология называется *злокачественной гипертензией* и при отсутствии лечения может вызвать смерть в течение 1—2 лет.

У большинства больных клинические проявления артериальной гипертензии связаны с ремоделированием стенки артериол и развитием артериолосклероза и атеросклероза. Перманентное сужение просвета артериол обуславливает ишемическое поражение сердца, почек, ЦНС, сетчатки глаза и др.

Орган, страдающий больше всего, — сердце. Кроме абсолютной и относительной венечной недостаточности, которая проявляется стенокардией и инфарктом миокарда, артериальная гипертензия сопровождается гипертрофией миокарда, поскольку левый желудочек постоянно перегружается увеличенным объемом крови и/или повышенным сопротивлением току крови. Гипертрофия миокарда постепенно обуславливает развитие кардиосклероза и хронической сердечной недостаточности. При значительном и резком повышении артериального давления может возникнуть острая левожелудочковая сердечная недостаточность, сопровождающаяся отеком легких.

Гипертоническое нарушение кровообращения в почках не только приводит к хронической почечной недостаточности в результате уменьшения количества функционирующих нефронов, но и служит причиной значительного прогрессирования артериальной гипертензии.

Известно, что почки могут способствовать как повышению, так и снижению артериального давления. Первое зависит от функции юкстагломерулярных (эпителиоидных, миоэпителиальных) клеток, которые в виде манжетки окружают приносящую клубочковую артериолу юкстагломерулярного аппарата почек. В юкстагломерулярных клетках образуется ренин — протеолитический фермент, субстратом для которого является α_2 -глобулин плазмы крови — ангиотензиноген. Усиление секреции ренина сопровождается ферментативным преобразованием ангиотензиногена крови в ангиотензин I. Этот полипептид (декапептид) под влиянием АПФ крови преобразуется, преимущественно в легких, в ангиотензин II, который кроме многих других эффектов, описанных выше, стимулирует синтез альдостерона. Поскольку секреция ренина регулируется, в частности, степенью растяжения приносящих артериол клубочков и парциальным давлением кислорода, понятно, что гипертоническое сужение почечных артерий и артериол приводит к ишемической стимуляции выработки ренина, ангиотензина II и альдостерона.

Изучена химическая структура ангиотензина II (он является октапептидом), осуществлен его искусственный синтез. Период полужизни ангиотензина II, выделенного из сыворотки крови лошади, свиньи или быка, составляет в среднем 200 с. Такое быстрое исчезновение ангиотензина II из системы кровообращения объясняется его разрушением в крови и тканях (преимущественно в почках) под влиянием фермента ангиотенгиназы. Здоровая почка (при нарушении кровообращения во второй почке) образует большое количество ангиотенгиназы, тем самым предотвращая развитие стойкой гипертензии. В случае нарушения гемодинамики в обеих почках, что наблюдается при артериальной гипертензии, их способность вырабатывать ангиотенгиназу резко снижается, приводя к постоянному повышению артериального давления. Таким образом, при нарушении кровообращения в почках артериальная гипертензия частично обусловлена активацией РААС, частично — уменьшением образования ангиотенгиназы.

Однако повышенная секреция ренина ишемизированными почками определяется лишь в первые дни после экспериментального сужения почечных артерий, тогда как артериальная гипертензия находится на высоком уровне на протяжении длительного времени. Этот факт, а также постоянная гипертензия после удаления обеих почек позволили предположить, что хроническая гипертензия может быть вызвана нарушением депрессорной функции почек (ренопривная гипертензия) и/или действием каких-либо внепочечных веществ (Гроллмен). Данное предположение полностью подтвердилось. В настоящее время общепризнано, что нормальные почки способны контролировать действие как почечных, так и внепочечных прессорных веществ (ангиотензин II, вазопрессин, катехоламины), т. е. обладают антипрессорной (противогипертензивной) функцией. Считается, что эта функция осуществляется с помощью синтеза почками простагландинов и кининов.

Особый интерес представляют простагландины — производные полиненасыщенных жирных кислот. Основным местом их образования в почке являются интерстициальные звездчатые клетки мозгового вещества, имеющие мезенхимальное происхождение. Контроль секреции простагландинов осуществляется с помощью

ангиотензина II, катехоламинов и вазопрессина. Повышенное их количество в плазме крови стимулирует образование простагландинов.

ПГЕ₂ и ПGI₂ оказывают как выраженный местный, так и умеренный системный вазодилатационный эффект. Кроме расширяющего действия на артериолы простагландины блокируют реабсорбцию натрия в почечных канальцах и вызывают усиленное выделение его с мочой, что также предотвращает развитие артериальной гипертензии. Аналогичное действие свойственно почечной калликреин-кининовой системе.

Следовательно, угнетение антипрессорной функции почек при ишемическом их повреждении, как и системное торможение продукции эндотелиоцитами NO и простациклина под действием ангиотензина II, обуславливают преобладание вазопрессорных механизмов над депрессорными и возникновение артериальной гипертензии.

Развитие хронической почечной недостаточности (синдром первично-сморщенной почки) делает невозможным выведение из организма избытка натрия и воды, что вызывает гиперволемию, которая является основной предпосылкой стабильного повышения артериального давления. Таким образом, приведенные данные убедительно свидетельствуют о важной патогенетической роли почечного фактора в возникновении, развитии и прогрессировании артериальной гипертензии.

Гипертензивное сужение мозговых сосудов обуславливает ишемию головного мозга, активацию симпатического отдела нервной системы и усиление артериальной гипертензии по механизму порочного круга. Очень опасны для жизни и здоровья человека такие осложнения артериальной гипертензии, как гипертензивная энцефалопатия, инсульт, кровоизлияние в сетчатку глаза, отек зрительного нерва и др.

Легочная гипертензия

Легочная гипертензия характеризуется повышением сАД в легочных сосудах свыше 25 мм рт. ст. и является причиной развития легочного сердца (cor pulmonale) и недостаточности кровообращения по правожелудочковому типу.

Скорость кровообращения в легких, как и в большом круге кровообращения, равняется Q. При этом сАД в малом круге кровообращения составляет приблизительно 15 мм рт. ст., а в большом — около 100 мм рт. ст. Эта разница обусловлена тем, что стенка легочных сосудов содержит сравнительно меньше мышечных клеток, диаметр легочных артериол и их способность растягиваться велики, а сопротивление — намного меньше. Поэтому при нормальной структуре и функции легких увеличение МОС во время физической нагрузки в 4—6 раз снижает сопротивление легочных сосудов за счет их расширения и существенно не повышает давление в легочной артерии.

Этиология. По происхождению различают первичную и вторичную легочную гипертензию. Возникновение *вторичной легочной гипертензии* связывают с болезнями, которые приводят к уменьшению резервов сосудистого русла, первично повреждая бронхиолы и альвеолы вместе с альвеолярными капиллярами (эмфизема легких, хронический бронхит, бронхиальная астма, хроническая пневмония, фиброз легких, ателектаз и опухоли легких, бронхоэктазы), или болезнями, повреждающими легочные сосуды (узелковый периартериит, тромбоз мелких кровеносных сосудов, тромбоэмболия легочной артерии), а также с болезнями,

вследствие которых повышается давление в левом предсердии (стеноз левого предсердно-желудочкового отверстия, дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородок, поражение аортальных клапанов, кардиомиопатия, обструкция левого предсердия, констриктивный перикардит и др.).

Первичная легочная гипертензия, которая наблюдается значительно реже, возникает без предшествующего повреждения структуры легких и развития левожелудочковой сердечной недостаточности. Основной ее причиной является снижение парциального давления кислорода (pO_2) в альвеолах. Естественно, что в условиях высокогорья влияние этого фактора более выражено.

Патогенез. По первичному месту повышения сопротивления току крови и кровяного давления легочную гипертензию подразделяют на прекапиллярную и посткапиллярную.

Прекапиллярная легочная гипертензия, к которой относится и первичная легочная гипертензия, характеризуется первичным повышением сопротивления и давления в легочных артериях. В основе патогенеза *первичной легочной гипертензии* лежит наличие уникальных кислородчувствительных калиевых каналов в гладкомышечных клетках стенки легочных артериол.

Неисчерченные мышцы сосудов всех органов и тканей, кроме легких, содержат АТФ-зависимые калиевые каналы, которые в условиях гипоксии и, соответственно, угнетения синтеза АТФ открываются. Это обуславливает выход K^+ из саркоплазмы, гиперполяризацию сарколеммы и расслабление гладкомышечных клеток. Диаметр артериол увеличивается, кровоток усиливается, вследствие чего активируются доставка кислорода и синтез АТФ. Гладкомышечные клетки легочных артерий и артериол реагируют на снижение pO_2 в альвеолах закрытием O_2 -чувствительных K^+ -каналов, что приводит к деполяризации сарколеммы, увеличению поступления Ca^{2+} в саркоплазму и спазму неисчерченной мышечной ткани легочных артериол, вызывая стойкое повышение их тонуса. Этот механизм необходим для сохранения нормального соотношения вентиляции отдельных альвеол и перфузии омывающих их сосудов. При тотальной экзогенной или вентиляционной гипоксии указанный защитный механизм становится патогенным — обуславливает застойную правожелудочковую сердечную недостаточность и уменьшение поступления крови в левую половину сердца.

Вазопрессорный эффект гипоксии усиливается при развитии ацидоза и во время физической нагрузки. Кроме того, считается, что ионы водорода, эндотелины, вазоактивные амины (гистамин, серотонин), которые образуются при гипоксии в легочных сосудах, а также поступают в них из периферических органов и тканей, играют роль посредников в прессорном влиянии гипоксии на легочные сосуды (А.И. Хомазюк, 1978).

Алкалоз ослабляет вазопрессорный эффект гипоксии. Сосудорасширяющее влияние на легочные артерии оказывают PGI_2 , NO, аденозин, АМФ.

Посткапиллярная легочная гипертензия чаще всего является результатом левожелудочковой сердечной недостаточности, которая вызывает повышение давления в левом предсердии, легочных венах и капиллярах и лишь вторично приводит к повышению давления в легочных артериях. При нормальных условиях давление крови в левом предсердии составляет 2—8 мм рт. ст., а в легочных капиллярах — 7 мм рт. ст. Когда при острой левожелудочковой недостаточности давление в левом предсердии превышает 30 мм рт. ст., возникает отек легких.

Артериальная гипотензия

Артериальная гипотензия, в отличие от гипертензии, характеризуется постоянным снижением артериального давления (САД < 100 мм рт. ст., ДАД < 60 мм рт. ст.), обусловленным либо ослаблением насосной функции сердца, либо преимущественно снижением тонуса резистивных сосудов. Чаще наблюдается у лиц астенической конституции, проявляется снижением физического развития, общей адинамией, быстрой утомляемостью, тахикардией, одышкой, головокружением, головной болью, потерей сознания.

Выделяют артериальную гипотензию физиологическую (не сопровождается болезненными симптомами) и патологическую (с характерным симптомокомплексом). Последняя бывает острой и хронической. *Острая патологическая артериальная гипотензия* возникает при коллапсе, шоке (см. главу XXVI “Патологическая физиология экстремальных состояний”).

Хроническую патологическую артериальную гипотензию подразделяют на вторичную (симптоматичную) и первичную.

С учетом того что уровень артериального давления определяется работой сердца, ОЦК и тонусом резистивных сосудов, различают три гемодинамических формы артериальной гипотензии, патогенетическая основа которых в первом случае представлена недостаточностью сократительной функции сердца, во втором — уменьшением ОЦК, в третьем — снижением тонуса резистивных сосудов.

Симптоматичная хроническая артериальная гипотензия (вторичная) является результатом некоторых острых и хронических соматических болезней сердца (порок, миокардит, инфаркт миокарда), головного мозга (сотрясение), легких (крупозная пневмония), печени (гепатит, механическая желтуха), крови (анемия), эндокринных желез (гипофункция надпочечников, гипопаратиреоз), а также экзогенных и эндогенных интоксикаций.

Предполагают, что в происхождении *нейроциркуляторной (первичной) артериальной гипотензии* ведущим этиологическим и патогенетическим фактором служит перенапряжение основных процессов коры головного мозга (возбуждение и торможение). Тем не менее, в отличие от первичной артериальной гипертензии, преобладают процессы торможения с распространением на подкорковые вегетативные структуры, в частности сосудодвигательный центр.

Ослабление в результате этого эффективных сосудосуживающих влияний на фоне свойственного астеническому типу конституции преобладания холинергических процессов над адренергическими является непосредственной причиной снижения тонуса резистивных сосудов, периферического сопротивления и артериального давления. Определенную роль в развитии первичной артериальной гипотензии играют приобретенные и наследственные нарушения продукции и рецепции физиологически активных веществ вазоконстрикторного действия (катехоламинов, вазопрессина, ангиотензина II, эндотелинов, ПГФ_{2α}, тромбоксана А₂ и др.), с одной стороны, и гиперпродукция NO и простациклина — с другой. Кроме того, повышенное количество NO в эндотелии усиливает эффекты эндотелийзависимых вазодилататоров (ацетилхолин, брадикинин и т. д.).

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Экстремальные состояния — очень тяжелые, фактически критические состояния, поскольку непосредственно угрожают жизни организма, ставят его на грань жизни и смерти.

Экстремальные состояния развиваются в результате влияния на организм чрезвычайных по силе или продолжительности действия факторов, которые выходят за пределы филогенетически предусмотренных возможностей организма при неблагоприятном течении болезни или тяжелых морфологических и функциональных нарушениях. К ним относятся шок, коллапс, кома. Больные, находящиеся в таком состоянии, нуждаются в экстренной медицинской помощи.

Критические состояния могут вызвать развитие **терминальных состояний** (см. главу I “Общее учение о болезни”), которые являются конечными стадиями жизни, переходными между жизнью и биологической смертью.

ШОК

*Шок (от англ. *shock* — удар, сотрясение или франц. *choc* — толчок, удар) — экстремальное состояние, возникающее в результате действия на организм патогенных факторов чрезвычайной силы и для которого характерны нарушения гемодинамики с критическим уменьшением капиллярного кровообращения (тканевой перфузии) и прогрессирующим нарушением всех систем жизнеобеспечения организма.*

Основные проявления шока отражают нарушения микроциркуляции и периферического кровообращения (бледная или мраморная, холодная, влажная кожа), центральной гемодинамики (снижение артериального давления), изменения со стороны ЦНС, психического статуса (заторможенность, протрация), нарушение функций других органов (почек, печени, легких, сердца и др.) с закономерным развитием и прогрессированием недостаточности многих органов, если не будет оказана экстренная медицинская помощь.

Этиология

Шок могут вызывать любые патогенные факторы, способные нарушать гомеостаз. Они могут быть экзогенными и эндогенными, но чрезвычайно сильными. Действие таких факторов и изменения, возникающие вследствие этого в организме, являются потенциально смертельными. Эти факторы по силе или продолжи-

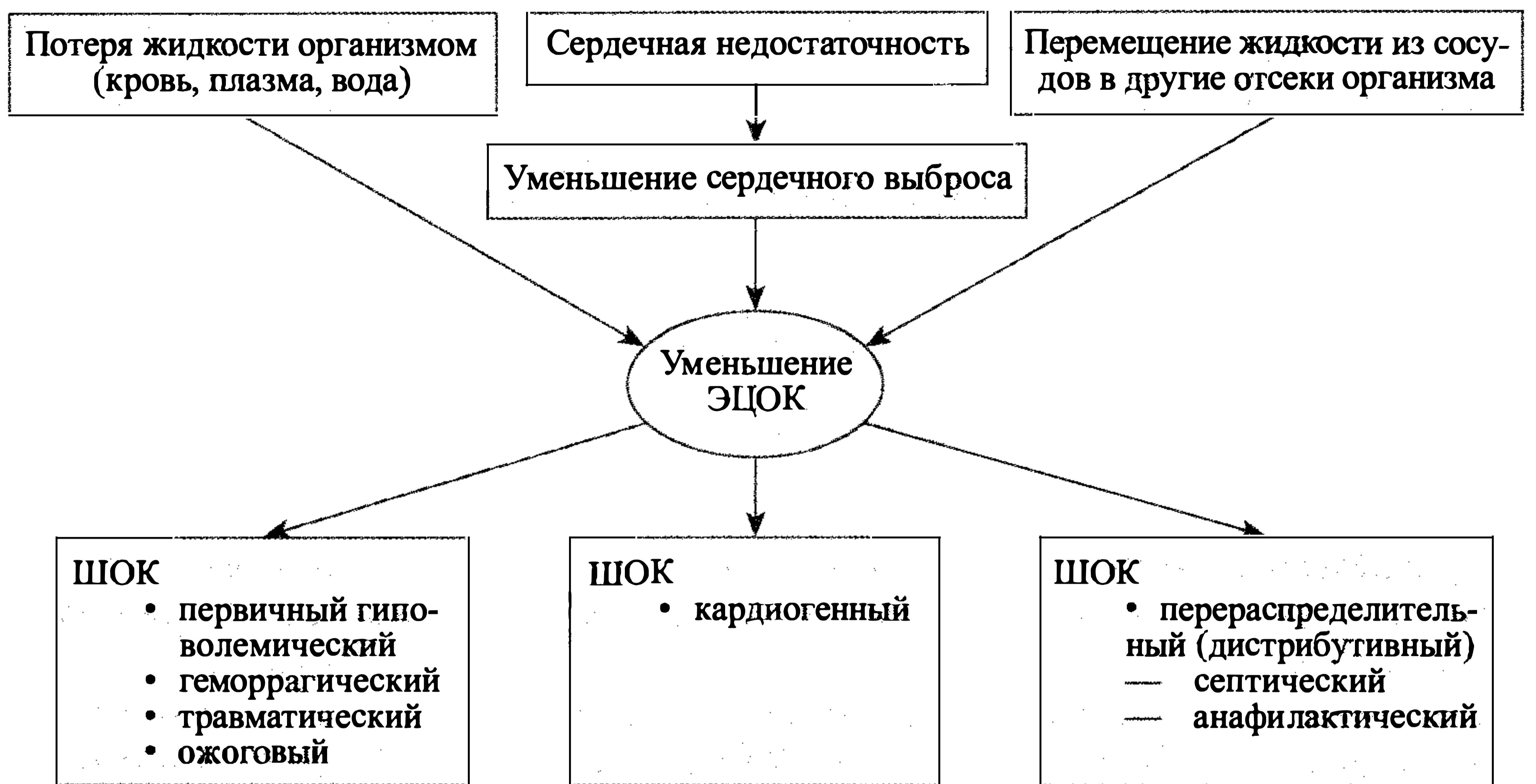


Схема 23. Виды шока в зависимости от причин и механизмов развития

тельности действия превышают предел, который можно назвать “порогом шока”. Так, при кровотечении — это потеря свыше 25 % ОЦК, при ожогах — поражение более 15 % поверхности тела (если более 20 % — шок развивается всегда). Тем не менее, оценивая действие шокогенных факторов, обязательно следует учитывать предыдущее состояние организма, которое может существенным образом повлиять на эти показатели, а также наличие влияний, способных усиливать действие патогенных факторов.

В зависимости от причины, вызвавшей шок, описаны около 100 различных его вариантов. Наиболее распространены следующие виды шока: *первичный гиповолемический* (в том числе *геморрагический*), *травматический*, *кардиогенный*, *септический*, *анафилактический*, *ожоговый* (комбустиионный; схема 23).

Патогенез

Шокогенный фактор вызывает в организме изменения, выходящие за пределы приспособительных и компенсаторных возможностей его органов и систем, вследствие чего возникает угроза жизни организма. Шок — это “героическая борьба со смертью”, которая осуществляется путем максимального напряжения всех компенсаторных механизмов, их резкой системной активации. При обычном уровне патологических влияний на организм компенсаторные реакции нормализуют возникшие отклонения; системы реагирования “успокаиваются”, их активация прекращается. В условиях действия факторов, вызывающих шок, отклонения настолько значительные, что компенсаторные реакции не в состоянии нормализовать параметры гомеостаза. Активация адаптационных систем продлевается и усиливается, становится чрезмерной. Нарушается сбалансированность реакций, они становятся несинхронными, а на определенном этапе сами вызывают повреждение и ухудшают состояние организма. Образуются многочисленные порочные круги, процессы приобретают тенденцию к самоподдержке и становятся

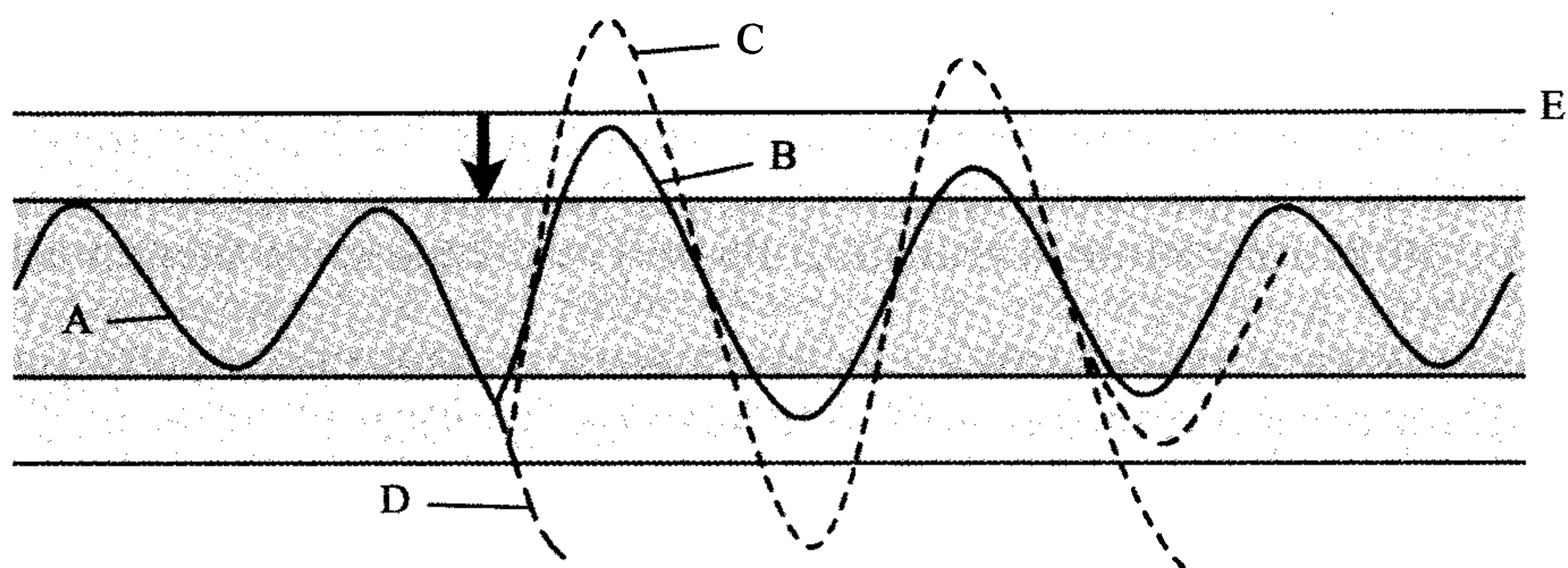


Рис. 58. Реакция организма на действие патогенных факторов обычной силы и приводящих к развитию шока (адаптировано по Ю. Шутеу и соавт., 1981):

↓ — действие патогенного фактора; *A* — колебание параметров гомеостаза в здоровом организме без воздействия патогенных факторов; *B* — реакция организма на действие патогенного фактора обычной силы (изменения в организме не выходят за максимально допустимые пределы его приспособительных возможностей; благодаря компенсаторным реакциям параметры гомеостаза восстанавливаются); *C* — реакция организма на действие шокогенного фактора (возникающие изменения превышают пределы приспособительных возможностей организма и могут привести к его гибели); *D* — патогенный фактор, обуславливающий поражение, которое приводит к гибели организма без развития шока; *E* — предел приспособительных возможностей организма

спонтанно необратимыми (рис. 58). В дальнейшем происходит прогрессирующее сужение диапазона приспособительных реакций, упрощение и разрушение функциональных систем, обеспечивающих компенсаторные реакции. Результатом этого является переход к “экстремальному регулированию” — постепенное отключение ЦНС от афферентных влияний, которые в норме осуществляют сложную регуляцию. Сохраняется лишь минимум афферентации, необходимый для обеспечения дыхания, кровообращения и нескольких других жизненно важных функций. На определенном этапе может состояться переход регуляции жизнедеятельности на предельно упрощенный метаболический уровень.

Для развития большинства видов шока необходим определенный **интервал времени** после действия агрессивного фактора, поскольку если организм гибнет сразу, состояние шока не успевает развиваться. Для развертывания компенсаторных реакций при шоке необходимы также **начальная анатомическая и функциональная целостность нервной и эндокринной систем**. В связи с этим черепно-мозговые травмы и первичное коматозное состояние обычно не сопровождаются клинической картиной шока.

В начале действия шокогенного фактора повреждение еще локализовано, сохраняется специфичность ответа на этиологический фактор. Однако с появлением системных реакций эта специфика теряется, шок развивается по определенному пути, общему для различных его видов. К нему лишь добавляются особенности, присущие этим отдельным видам. Такими **общими звеньями патогенеза шока** являются (по Ю. Шутеу и др., 1981, с дополнениями):

1) **дефицит эффективно циркулирующего объема крови (ЭЦОК)**, который сочетается с уменьшением сердечного выброса и повышением общего периферического сопротивления сосудов;

2) **чрезмерное выделение катехоламинов**, стимулированное неоткоррегированными гиповолемией, гипотензией, гипоксией, ацидозом и др.;

3) генерализованное выделение и активация большого количества *БАВ*;

4) *нарушение микроциркуляции* — ведущее патогенетическое звено шокового состояния;

5) *снижение артериального давления* (однако тяжесть состояния при шоке зависит не от уровня давления, а главным образом от степени нарушения перфузии тканей);

6) *гипоксия*, следствием которой является недостаточное энергообразование и повреждение клеток в условиях их повышенной нагрузки;

7) *прогрессирующий ацидоз*;

8) развитие дисфункции и недостаточности многих органов (*полиорганной недостаточности*).

В развитии шока схематически можно выделить следующие *основные этапы*:

1) *нейроэндокринный этап*, состоящий из:

- восприятия информации о повреждении;
- центральных интеграционных механизмов;
- нейрогормональных эфферентных влияний;

2) *гемодинамический этап*, который охватывает:

- изменения системной гемодинамики;
- нарушение микроциркуляции;
- интерстициально-лимфатические нарушения;

3) *клеточный этап*, который делится на состояния:

- метаболического напряжения;
- метаболического истощения;
- необратимых повреждений клеточных структур.

Эти этапы обуславливают друг друга и могут происходить одновременно. В развитии каждого этапа различают *фазы*:

- функциональных изменений;
- структурных обратимых нарушений;
- необратимых изменений.

Нейроэндокринные реакции. В развитии шокового состояния всегда происходят изменения функций *нервной системы*, характеризующиеся определенной последовательностью и цикличностью. В нервную систему поступает информация об отклонениях, которые возникли в результате действия шокогенного фактора. Запускаются реакции, направленные на спасение жизни организма, однако они являются чрезвычайно интенсивными, становятся несинхронными, разбалансированными. Сначала развивается возбуждение коры головного мозга вследствие действия массивной афферентной импульсации, поступающей в ЦНС с периферии (*эректильная стадия*). Кора вызывает возбуждение подкорковых структур, а они в свою очередь — коры; образуются положительные обратные связи. Возбуждение чрезмерно усиливается. Этому также способствуют восходящие активирующие влияния ретикулярной формации. Одновременно существенным образом замедляется синтез ГАМК, изменяется содержание опиоидных пептидов (опиатов). Чрезмерное длительное возбуждение может вызвать истощение ЦНС и появление необратимых структурных повреждений, которые усиливаются также вследствие гуморального влияния на головной мозг. Подобным образом действуют ацетилхолин, адреналин, вазопрессин, кортикотропин, гистамин, серотонин в высоких концентрациях; аналогично влияют снижение рН, уменьшение содержа-

ния кислорода. Если нейроны коры будут способны развить активное защитное торможение, тогда кора будет защищена и, возможно, ее функции восстановятся при благоприятном выходе организма из состояния шока. На фоне торможения в коре сохраняется доминирующий очаг, в который постоянно поступают стимулы от участка шокогенного поражения. В этом перенапряженном очаге возникают явления парабриоза. Если состояние организма не нормализуется, то метаболические запасы коры головного мозга истощаются, нарушения прогрессируют, развивается фаза внешнего пассивного торможения с дальнейшими структурными повреждениями нейронов и возможной гибелью головного мозга. Фаза торможения получила название *торпидной стадии* и проявляется изменениями психического статуса — заторможенностью, прострацией.

Начальное возбуждение охватывает также элементы лимбической системы, в которой происходит интеграция гуморального ответа на влияние шокогенного фактора. Однако если в коре развивается защитное торможение, то подкорковые центры остаются в возбужденном состоянии, и лимбическая система обеспечивает резкое повышение тонуса симпатoadреналовой системы (возможно повышение уровня катехоламинов в 30—300 раз), которое передается в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему с выделением соответствующих гормонов. При всех видах шока определяется повышенная концентрация в крови большинства гормонов: кортикотропина, глюкокортикоидов, тиреотропина, тиреоидных гормонов, соматотропина, вазопрессина, альдостерона, катехоламинов, а также ангиотензина II, эндогенных опиатов.

Реакция *эндокринной системы* при шоке взрывная, концентрации гормонов возрастают стремительно и достигают чрезвычайно высоких значений. Быстрее всего повышается уровень катехоламинов, вазопрессина, кортикотропина и кортизола. Тем временем наблюдаются нарушения ритма выделения гормонов, колебание гормональной реакции, изменения концентрации гормонов. В целом реакции эндокринной системы при шоке направлены на сохранение жизни организма: обеспечение энергогенеза, поддержание гемодинамики, ОЦК, артериального давления, гемостаза, электролитного баланса. Однако эндокринный ответ чрезвычайно выражен, поэтому он обуславливает истощение органов-эффекторов и становится разрушительным.

Гемодинамические изменения (схема 24). Ведущим звеном в патогенезе шока являются *нарушения гемодинамики*, прежде всего *уменьшение ЭЦОК*. Такое расстройство может быть вызвано:

- потерей организмом жидкости — крови, плазмы, воды. Это характерно для первичного гиповолемического, а также геморрагического, травматического, ожогового шока;
- перемещением жидкости из сосудов в другие отсеки организма, например, скоплением воды в серозных полостях, интерстициальном пространстве (отеки), в кишечнике. Такой шок называют *перераспределительным*, или *дистрибутивным* (септический, анафилактический шок);
- развитием сердечной недостаточности, которая обуславливает уменьшение сердечного выброса (кардиогенный шок).

При уменьшении ЭЦОК и снижении артериального давления посредством воздействия на баро-, волюмо-, осморецепторы включаются механизмы коррекции этих параметров. Активируются РААС, симпатoadреналовая и гипоталамо-



Схема 24. Изменения гемодинамики при различных видах шока

гипофизарно-надпочечниковая системы, усиливается выброс вазопрессина. В сосуды поступает кровь из депо, интерстициальная жидкость; вода задерживается почками. Развивается генерализованный спазм периферических сосудов. Это обеспечивает поддержание давления в центральных сосудах на определенном уровне за счет ограничения поступления крови в микроциркуляторное русло паренхиматозных органов, т. е. происходит *централизация кровообращения*. Именно поэтому уровень артериального давления при шоке не отображает состояние кровоснабжения органов и тяжесть состояния больного. Если давление не нормализуется в процессе дальнейшего развития шокового состояния, то активация вазоконстрикторных систем не только продолжается, но и усиливается за счет интенсивного выброса катехоламинов. Вазоконстрикция становится чрезмерной. Она генерализуется, но неравномерно по интенсивности и продолжительности в разных органах. Это связано с особенностями регуляции отдельных участков сосудистого русла — наличием различного типа и количества адренорецепторов, разной реактивностью сосудистой стенки, особенностями метаболической регуляции. Поэтому в условиях дефицита кровоснабжения некоторые органы становятся более уязвимыми и быстрее повреждаются, “приносятся в жертву” (органы пищеварительной системы, почки, печень) для поддержания мозгового и венеч-

ного кровообращения. Критическое давление “закрытия” движения крови в кишечнике, почках составляет 10,1 кПа (75 мм рт. ст.), в сердце и легких кровообращение нарушается при снижении давления ниже 4,7 кПа (35 мм рт. ст.), в головном мозге — ниже 4 кПа (30 мм рт. ст.), а при давлении ниже 2,7 кПа (20 мм рт. ст.) не перфузируется ни одна ткань.

Одновременно развиваются *нарушения микроциркуляции* (схема 25). Здесь также можно выделить несколько этапов. Сначала под действием вазоконстрикторных веществ (катехоламинов через α -адренорецепторы, вазопрессина, ангиотен-

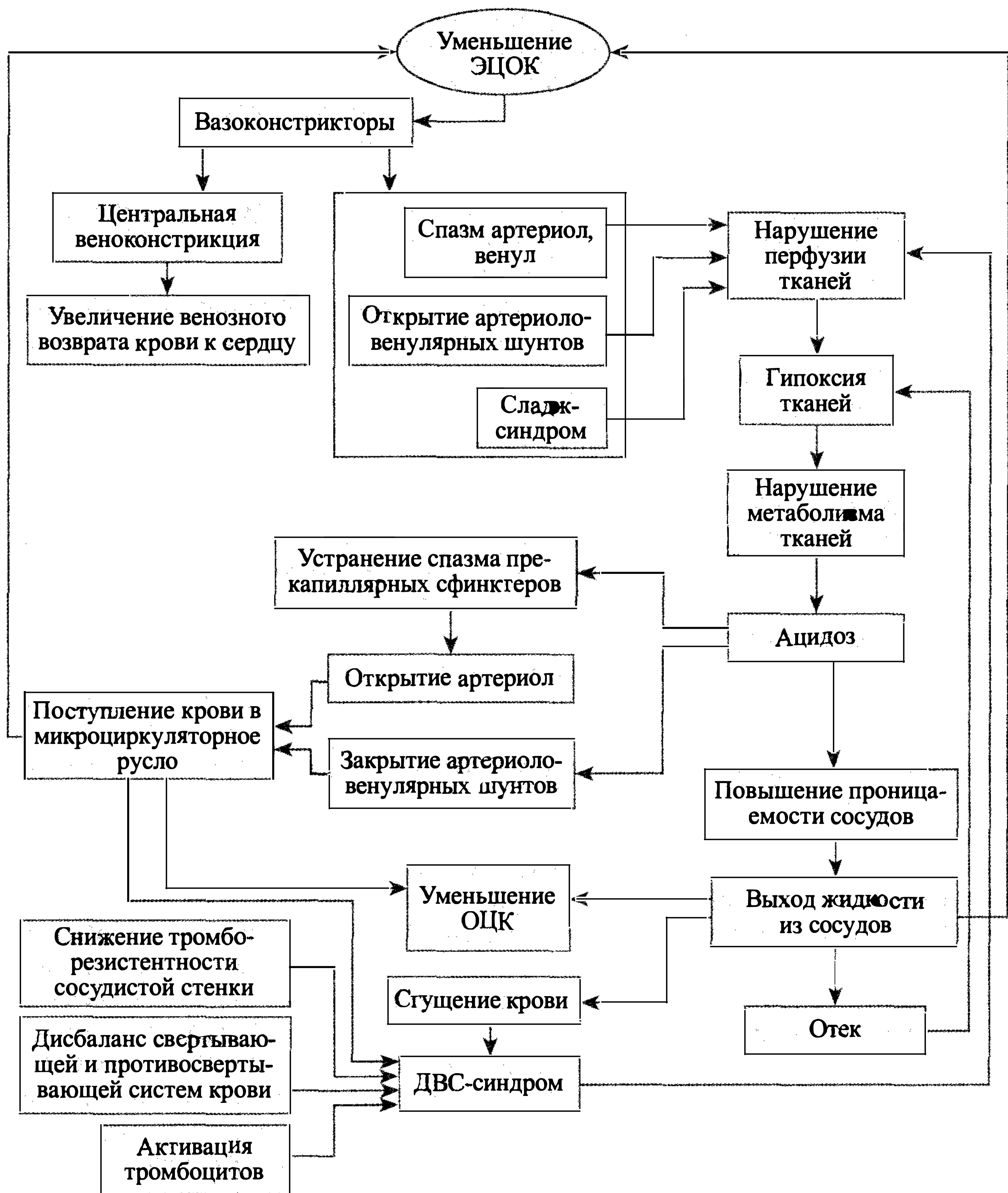


Схема 25. Нарушения микроциркуляции при различных видах шока

зина II, эндотелинов, тромбоксанов и др.) развивается *спазм сосудов микроциркуляторного русла* — артериол, метартериол, прекапиллярных сфинктеров и венул.

Открываются *артериоловеноулярные шунты* (больше всего в легких и мышцах), кровь движется, обходя капилляры, тем самым в определенной степени обеспечивая возврат крови к сердцу. Наблюдается и центральная венострикция, которая обуславливает повышение центрального венозного давления и увеличение венозного возврата крови к сердцу, что может иметь компенсаторное значение. Изменяются реологические свойства крови, в микроциркуляторном русле развивается *сладж-синдром*. Длительный спазм сосудов и нарушение перфузии органов приводит к развитию *гипоксии тканей*, нарушению метаболизма клеток, ацидозу. Ацидоз *устраняет спазм прекапиллярных сфинктеров и закрывает сфинктеры артериоловеноулярных шунтов*. В микроциркуляторное русло поступает большое количество крови, но *посткапиллярно-веноулярные сфинктеры* менее чувствительны к ацидозу и остаются *спазмированными*. Вследствие этого в системе микроциркуляции накапливается большое количество застойной кислой крови. Ее количество может в 3—4 раза превышать объем крови, содержащейся там в физиологических условиях. Такое явление получило название *pooling*.

Одновременно повышается проницаемость сосудов, жидкость выходит в ткани, что увеличивает дефицит ОЦК и усугубляет сгущение крови. Развивающийся отек в свою очередь затрудняет снабжение тканей кислородом. Сгущение крови, нарушение ее реологических свойств и замедление движения крови создают условия для развития *ДВС-синдрома*. Этому способствуют уменьшение тромборезистентности сосудистой стенки, дисбаланс свертывающей и противосвертывающей систем крови, активация тромбоцитов. Вследствие этого еще больше нарушается кровообращение, фактически закупоривается микроциркуляторное русло, что вызывает дальнейшее усиление гипоксии, поражение органов, прогрессирование шокового состояния. *Артериальные сосуды теряют способность поддерживать свой тонус*, перестают реагировать на вазоконстрикторные влияния; расширяются и посткапиллярные отделы сосудистого русла. Застой крови преимущественно происходит в легких, кишечнике, почках, печени, коже, что и обуславливает в конечном итоге повреждение этих органов и развитие их недостаточности.

Таким образом, на уровне микроциркуляторного русла прослеживаются многочисленные порочные круги, значительно усиливающие нарушение кровообращения.

Одновременно происходят *изменения лимфообращения*. Когда развивается блокада микроциркуляторного русла, лимфатическая система усиливает свою дренажную функцию за счет увеличения пор в лимфокапиллярах, венололимфатического шунтирования. Это существенно усиливает лимфоотток от тканей, и таким образом значительная часть интерстициальной жидкости, накапливаемой вследствие нарушения микроциркуляции, возвращается в системный кровоток. Данный компенсаторный механизм целесообразен при уменьшении венозного возврата крови к сердцу. На поздних этапах шока лимфоотток ослабляется, что служит причиной интенсивного развития отеков, особенно в легких, печени, почках.

Гемодинамические расстройства в значительной мере связаны с *нарушением функции сердца* (схема 26). Повреждение сердца может быть причиной шока (кардиогенный шок) или возникает в процессе его развития и усугубляет расстрой-



Схема 26. Факторы повреждения сердца при различных видах шока

ство гемодинамики. В условиях шока к повреждению сердца приводят нарушение венозного кровообращения, гипоксия, ацидоз, избыток свободных жирных кислот, эндотоксины микроорганизмов, реперфузия, катехоламины, действие цитокинов. Большое значение имеют также *кардиодепрессорные факторы*.

Сыворотка больного в состоянии шока обладает кардиодепрессорным действием, содержит вещества, угнетающие деятельность сердца, среди которых наибольшую роль играет *ФНО-α*. Его кардиодепрессорный эффект может обуславливаться способностью запускать апоптоз клеток посредством воздействия на соответствующие рецепторы, влиянием на метаболизм сфинголипидов, что вызывает усиление выработки сфингозина, способного ускорять апоптоз (ранние эффекты), а также индукцией NOS и образованием большого количества NO (поздние эффекты). Активацию NOS вызывают ИЛ-1 и липополисахариды. При взаимодействии NO с АКР образуется пероксинитрит. Кроме *ФНО-α* кардиодепрессорные эффекты оказывают ФАТ, ИЛ-1, ИЛ-6, лейкотриены, пептиды, образующиеся в ишемизированной поджелудочной железе. Кардиодепрессорные факторы могут нарушать внутриклеточный кальциевый обмен, повреждать митохондрии, влиять на сопряжение возбуждения и сокращения; возможно их непосредственное воздействие на сократительную активность. К этому следует добавить, что лейкотриены оказывают очень сильное вазоконстрикторное действие на венечные артерии, служат причиной аритмий, уменьшают венозный возврат крови к сердцу, а фрагмент компонента С3а индуцирует тахикардию, ухудшает сократительную функцию миокарда и также вызывает венозную вазоконстрикцию.

Метаболические нарушения и клеточные повреждения. Расстройства кровообращения при шоке обязательно приводят к нарушению метаболизма клеток, их

структуры и функции, которые носят общее название “шоковая клетка”. На первом этапе для клетки характерно состояние гиперметаболизма, развивающееся в результате нервных и эндокринных влияний. Скорость обмена возрастает в 2 раза и более. Органы и ткани нуждаются в значительно большем поступлении субстратов и кислорода. Происходит распад гликогена, усиливается глюконеогенез. Формируется инсулинорезистентность. В мышечной и других тканях осуществляется распад белков с использованием аминокислот в качестве субстратов для глюконеогенеза. Это обуславливает развитие мышечной слабости, в том числе дыхательных мышц. Создается отрицательный азотистый баланс. Аммоний, который образуется при распаде белков, недостаточно обезвреживается в печени, находящейся в условиях шока. В свою очередь он оказывает токсическое действие на клетки, блокируя цикл Кребса. Нарушения микроциркуляции на фоне повышенной потребности в кислороде служат причиной резкого дисбаланса между потребностью и поступлением кислорода и питательных веществ, накопления продуктов обмена. Кроме того, некоторые цитокины, в частности ФНО- α , эндотоксины микроорганизмов (липополисахариды) в значительной мере повреждают дыхательные цепи, нарушая окислительные процессы, тем самым значительно усиливая гипоксическое повреждение тканей.

Интегральным показателем степени нарушения энергетического обмена тканей в условиях ограниченного кровоснабжения и гипоксии может быть постепенное повышение концентрации молочной кислоты до 8 ммоль/л (в норме < 2,2 ммоль/л), что является неблагоприятным прогностическим признаком. Развиваются истощение и нарушение клеточного обмена, которые обуславливают функциональные изменения и структурные повреждения тканей, развитие недостаточности органов (легких, почек, печени, органов пищеварительной системы), что и служит причиной смерти больного. Следует отметить, что причинами гибели клетки являются не только метаболические нарушения вследствие гипоксии, но и повреждения под действием активных кислородных радикалов, протеаз, лизосомальных факторов, цитокинов, токсинов микроорганизмов и др.

Роль цитокинов и БАВ. Принципиально важное значение в возникновении и прогрессировании патологических изменений при шоке имеют выделение и активация большого количества цитокинов и других БАВ. Они взаимодействуют друг с другом, образуя цитокиновую сеть, и с клетками (эндотелиоцитами, моноцитами, макрофагами, нейтрофильными гранулоцитами, тромбоцитами и др.). Особенность этого взаимодействия заключается в том, что цитокины стимулируют выделение друг друга (ФНО- α , ФАТ, интерлейкины и др.) и даже собственную продукцию. Формируются самогенерирующие, с положительной обратной связью циклы, которые приводят к резкому повышению уровня этих веществ.

В то же время существуют и ингибиторные влияния, ограничивающие степень активации и цитотоксическое действие БАВ. При ответе организма на патогенные действия обычной интенсивности поддерживается баланс между цитотоксическими и ингибиторными механизмами, контролируются местные и общие проявления воспалительного процесса, что предотвращает повреждение клеток эндотелия и других клеток. При развитии шокового состояния происходит форсирование событий: наблюдается чрезмерная продукция медиаторов, осуществляющаяся на фоне критического снижения уровня ингибиторов, положительные обратные связи становятся нерегулируемыми, реакции — генерализованными,

системными. Количество БАВ может увеличиваться в сотни раз, и тогда они из “защитников” превращаются в “агрессоров”. При различных видах шока их активация может начинаться с разных звеньев и в разное время, но затем, как правило, происходит системная активация БАВ, развивается ССВО¹ (см. главы XVI “Воспаление” и XIX “Лихорадка”). В случае дальнейшего развития шока гипоксия, накопление продуктов обмена, нарушения иммунной системы, токсины микроорганизмов усиливают этот “медиаторный взрыв”.

Наиболее важную роль на начальных этапах “медиаторного взрыва” играют ФНО- α , ФАТ, ИЛ-1, затем вовлекаются другие цитокины и БАВ. Вследствие этого ФНО- α , ФАТ, ИЛ-1 относятся к “ранним” цитокинам, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-11 и другие БАВ — к “поздним”.

ФНО- α признан центральным медиатором шока, особенно септического. Он образуется главным образом макрофагами после их стимуляции (например, фрагментами комплемента С3а, С5а, ФАТ) при ишемии и реперфузии. К очень сильным стимуляторам относятся липополисахариды грамотрицательных микроорганизмов. ФНО- α имеет широкий спектр биологических эффектов:

- является индуктором апоптоза, связываясь со специфическими рецепторами на цитоплазматических мембранах и мембранах эндоплазматической сети;
- оказывает депрессивное влияние на миокард;
- угнетает внутриклеточный обмен кальция;
- усиливает образование активных кислородных радикалов, стимулируя ксантиноксидазу;
- непосредственно активировать нейтрофильные гранулоциты, индуцирует выделение ими протеаз;
- влияет на эндотелиальные клетки: обуславливает экспрессию адгезивных молекул, стимулирует синтез и выброс эндотелиоцитами ФАТ, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8; индуцирует прокоагулянтные функции эндотелия. Может вызвать повреждение цитоскелета эндотелиальных клеток и повысить проницаемость сосудов;
- активировать комплемент;
- приводит к развитию дисбаланса прокоагулянтной и фибринолитической систем (ослабляет фибринолитическую систему и активировать систему свертывания крови).

ФНО- α может действовать местно и выходить в общий кровоток. Он действует как синергист с ИЛ-1, ФАТ. В таком случае их влияние резко усиливается даже в микроколичествах, которые самостоятельно выраженных эффектов не дают.

При введении ФНО- α животным наблюдаются генерализованные эффекты: системная артериальная гипотензия, легочная гипертензия, метаболический ацидоз, гипергликемия, гиперкалиемия, лейкопения, петехиальные геморрагии в легких и пищеварительном канале, острый тубулярный некроз, диффузная легочная инфильтрация, лейкоцитарная инфильтрация.

Важную роль в цитокиновых взаимодействиях при шоке играет **ФАТ**. Он синтезируется и секретируется различными типами клеток (эндотелиоцитами, макрофагами, тучными клетками, клетками крови) в ответ на влияние медиаторов и цитокинов, особенно ФНО- α . ФАТ вызывает следующие эффекты:

- является сильным стимулятором адгезии и агрегации тромбоцитов, способствует тромбообразованию;

¹Основными признаками ССВО являются: температура тела > 38 °С или < 36 °С, частота сердечных сокращений > 90 в 1 мин, частота дыхания > 20 в 1 мин, количество лейкоцитов $> 12,0 \cdot 10^9$ /л или $< 4,0 \cdot 10^9$ /л, количество юных форм > 10 %.

- повышает проницаемость сосудов, поскольку обуславливает поступление кальция в эндотелиальные клетки, что приводит к их сокращению и возможному повреждению;
- вероятно, опосредствует действие липополисахаридов на сердце; способствует гастроинтестинальным повреждениям;
- вызывает поражение легких: повышает проницаемость сосудов (что приводит к отеку) и чувствительность к гистамину;
- является сильным хемотаксическим фактором для лейкоцитов, стимулирует высвобождение протеаз, супероксида;
- оказывает выраженное действие на макрофаги: даже в малых количествах запускает или активирует образование ИЛ-1, ФНО- α , эйкозаноидов.

В эксперименте на животных введение ФАТ воссоздает состояние шока. У собак после этого наблюдаются снижение артериального давления, ослабление венозного кровотока, снижение сократительной способности миокарда, изменения в сосудах (системных, легочных), гемоконцентрация; развиваются метаболический ацидоз, ренальная дисфункция, лейкопения, тромбоцитопения.

Хотя ФНО- α считается центральным медиатором, другие цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, метаболиты арахидоновой кислоты, плазменные протеолитические системы, активные кислородные радикалы и другие факторы также играют важную роль в повреждении органов при шоке. Их действие описано в главе XVI “Воспаление”.

Образующиеся БАВ действуют на различные клетки: макрофаги, эндотелиоциты, нейтрофильные гранулоциты и другие клетки крови. Для развития шока особенно важно воздействие этих веществ на эндотелий сосудов и лейкоциты. Помимо того что эндотелиальные клетки сами вырабатывают цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФАТ), они служат мишенью для действия этих же веществ. Происходят активация контрактильных элементов эндотелиальных клеток, нарушение цитоскелета, повреждение эндотелия. Это приводит к резкому повышению проницаемости сосудов. Вместе с тем стимулируется экспрессия молекул адгезии, которые обеспечивают фиксацию лейкоцитов на сосудистой стенке. Накоплению нейтрофильных гранулоцитов способствует также большое количество веществ с положительным хемотаксическим действием — фрагменты комплемента С3а и особенно С5а, ИЛ-8, ФАТ, лейкотриены. Лейкоциты играют чрезвычайно важную роль в повреждении сосудов и тканей при шоке. Активированные цитокинами нейтрофильные гранулоциты выделяют лизосомальные ферменты, большое количество протеолитических ферментов, среди которых важное значение имеет эластаза. Одновременно усиливается активность лейкоцитов относительно генерации и высвобождения активных кислородных радикалов. Наблюдаются массивное поражение эндотелия, резкое повышение проницаемости сосудов, что способствует развитию описанных ранее нарушений микроциркуляции. Эти же вещества повреждают не только сосуды, но и клетки паренхиматозных органов, усиливают поражение, вызванное гипоксией, способствуя развитию их недостаточности. Причиной повреждения, особенно сосудов, служат также компоненты комплемента, ФНО- α , ФАТ и др.

Цитокины имеют значение и для развития ДВС-синдрома при шоке. Они влияют на все компоненты системы гемостаза — сосуды, тромбоциты и систему коагуляционного гемостаза. Так, под их влиянием снижается тромборезистентность сосудистой стенки, стимулируются прокоагулянтные функции эндотелия, что способствует тромбообразованию. ФАТ, ФНО- α активируют тромбоциты, вызы-

вают их адгезию, агрегацию. Развивается дисбаланс между активностью системы свертывания крови, с одной стороны, и активностью противосвертывающей и фибринолитической систем — с другой.

Недостаточность органов и систем. Описанные нарушения (гипоксия, ацидоз, влияние активных кислородных радикалов, протеиназ, цитокинов, БАВ) обуславливают массивное повреждение клеток. Развиваются дисфункция и недостаточность одного, двух и более органов и систем. Такое состояние получило название *синдрома полиорганной недостаточности* (ПОН), или *синдрома мультиорганной дисфункции* (МОД; multiple organ dysfunction syndrome, MODS). Степень функциональной недостаточности органов зависит от длительности и тяжести шока. При шоке у человека прежде всего повреждаются легкие, затем развиваются энцефалопатия, почечная и печеночная недостаточность, повреждение пищеварительного канала. Возможно преобладание недостаточности того или иного органа. Вследствие дисфункции печени, почек, кишечника возникают новые патогенные факторы: инфекция из пищеварительного канала, высокие концентрации токсических продуктов нормального и патологического обмена. Показатель смертности таких больных очень высок: при недостаточности по одной системе — 25—40 %, по двум — 55—60 %, по трем — свыше 80 % (75—98 %), а если развивается дисфункция четырех систем и более, смертность приближается к 100 %.

Одним из органов, которые первыми поражаются в условиях шока у человека, являются **легкие**. Повреждения могут развиваться за несколько часов или суток после начала шока как острая легочная недостаточность, которая получила название *острого респираторного дистресс-синдрома взрослых* (ОРДСВ; acute respiratory distress syndrome, ARDS); также применяют термин “шоковые легкие”. Ранняя стадия ОРДСВ, отличающаяся меньшей степенью гипоксемии, носит название *синдрома острого легочного повреждения* (СОЛП). К ведущим факторам развития легочной недостаточности относятся резкое повышение проницаемости альвеолокапиллярной мембраны, повреждение эндотелия сосудов, легочной паренхимы, что обуславливает выход жидкости за пределы сосудистой стенки и развитие *отека легких*.

Резкое повышение проницаемости сосудистой стенки вызывают БАВ, которые в большом количестве поступают в легкие из крови или образуются местно в различных клетках: легочных макрофагах, нейтрофильных гранулоцитах, клетках эндотелия сосудов, эпителия нижних дыхательных путей. Эти вещества недостаточно там инактивируются, поскольку в условиях шока очень рано нарушаются нереспираторные функции легких. Большое значение имеет активация комплемента, кининовой системы.

В легких секвестрируется значительное количество лейкоцитов, наблюдается **лейкоцитарная инфильтрация**. Скоплению лейкоцитов способствует высокий уровень хемоаттрактантов в легких — компонентов комплемента, лейкотриенов, ФАТ, ИЛ-8 (выделяется из легочных макрофагов и альвеолоцитов II типа). Лейкоциты дополнительно активируются ФНО- α , ФАТ, липополисахаридами. Из них высвобождаются протеазы, активные кислородные радикалы, которые **повреждают стенку сосудов**. Происходит также выход лейкоцитов за пределы сосудистой стенки и **повреждение легочной ткани**. Разрушаются коллаген, эластин, фибронектин. Богатый белками и фибрином экссудат выходит в интерстициальное пространство и альвеолы, происходит внесосудистое отложение фибрина, что в дальнейшем может вызвать развитие фиброза.

Повреждения усиливаются вследствие нарушения кровообращения, наличия микротромбов, образующихся в результате развития *ДВС-синдрома*. К этому приводит нарушение гемостаза в легких — повышение прокоагулянтной и снижение фибринолитической активности органа. Увеличивается продукция и уменьшается разрушение эндотелина в легких, что способствует развитию *бронхоконстрикции*. Снижается растяжимость легких. Уменьшение выработки сурфактанта обуславливает спадание альвеол и образование множественных *ателектазов*. Происходит *шунтирование* — сбрасывание крови справа налево, что вызывает дальнейшее ухудшение газообменной функции легких (вентиляционно-перфузионного соотношения). Повреждению также может способствовать реперфузия, возникающая на фоне лечения. Все это приводит к *тяжелой прогрессирующей гипоксемии*, которую сложно нормализовать даже с помощью гипероксических газовых смесей. Увеличиваются энергетические затраты на дыхание. Дыхательные мышцы начинают потреблять около 15 % МОК. Важнейшими показателями, свидетельствующими о развитии легочной недостаточности, являются: pO_2 в артериальной крови ≤ 71 мм рт. ст., снижение респираторного индекса $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт. ст., при СОЛП — ≤ 300 мм рт. ст. На рентгенограмме определяют двусторонние инфильтраты в легких, давление заклинивания капилляров легочной артерии (ДЗКЛА) — ≤ 18 мм рт. ст.

В случае развития ОРДСВ состояние больных значительно ухудшается. Смертность при неблагоприятном течении может достигать 90 %.

Значительную роль в развитии критических состояний играет **повреждение кишечника**. Слизистая оболочка кишечника постоянно обновляется, имеет высокую метаболическую активность, поэтому очень чувствительна к гипоксии. Вследствие нарушения микроциркуляции и действия других факторов гибнут клетки кишечника, нарушается целостность слизистой оболочки, образуются эрозии. Наблюдается кровотечение, микроорганизмы и токсины из кишечника попадают в мезентериальные лимфатические сосуды, привратниковую систему и общий кровоток. Возникает эндогенная токсемия, которая может обуславливать развитие почечной и печеночной недостаточности в поздний период шока. Течение шока осложняется развитием сепсиса.

Признаки **поражения печени** обычно возникают через несколько суток после начала основного заболевания. Это могут быть энцефалопатия, желтуха, коагулопатия и ДВС-синдром. Кроме того, при печеночной недостаточности нарушается клиренс циркулирующих цитокинов, что способствует длительному поддержанию их высокого уровня в крови. Большое значение приобретает нарушение детоксикационной функции, особенно на фоне поступления значительного количества токсических веществ и метаболитов из кишечника. При шоке нарушается синтез белков в печени. Особенно выражен дефицит синтеза короткоживущих белков, таких как факторы свертывания крови, что приводит к истощению системы коагуляции и переходу ДВС-синдрома в стадию гипокоагуляции. На метаболизм эпителиоцитов печени существенно влияют ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6.

Поражение почек. Уменьшение ОЦК, снижение артериального давления, предельная степень спазма приносящих артериол вызывают уменьшение скорости клубочковой фильтрации, ухудшение кровоснабжения коркового вещества почек и развитие острой почечной недостаточности. При тяжелом шоке перфузия почек замедляется и нередко прекращается. Развиваются олиго- и анурия, в крови повышается концентрация креатинина, мочевины, нарастает азотемия. Ишемия,

которая длится свыше 1,5 ч, обуславливает повреждение почечной ткани; развивается гломерулярная, а затем тубулярная недостаточность, связанная с некрозом эпителия почечных канальцев. В таком случае почечная недостаточность может сохраняться после выведения больного из состояния шока.

О наличии полиорганной дисфункции и недостаточности свидетельствуют определенные клинико-лабораторные показатели. Так, при *печеночной недостаточности* концентрация билирубина крови превышает 34 мкмоль/л, наблюдается возрастание уровня АсАТ, щелочной фосфатазы в 2 раза и более от верхней границы нормы; при *почечной недостаточности* уровень креатинина крови превышает 176 мкмоль/л, диурез падает ниже 30 мл/ч; в случае *дисфункции в системе гемостаза* — увеличение содержания продуктов деградации фибрина/фибриногена, D-димера, протромбиновый индекс < 70 %, количество тромбоцитов < $150,0 \cdot 10^9$ /л, уровень фибриногена < 2 г/л; при *дисфункции ЦНС* — менее 15 баллов по шкале Глазго.

Особенности развития различных видов шока

Гиповолемический шок. Первичный гиповолемический шок развивается вследствие потери жидкости и уменьшения ОЦК. Это может быть в случае:

- *потери крови* при внешних и внутренних кровотечениях (такой вид шока носит название *геморрагического*);
- *потери плазмы* при ожогах, поражении тканей и т. д.;
- *потери жидкости* при профузных поносах, неукротимой рвоте, вследствие полиурии при сахарном или несахарном диабете.

Гиповолемический шок начинает развиваться, когда объем внутрисосудистой жидкости уменьшается на 15—20 % (1 л на 70 кг массы тела). У людей молодого возраста классические проявления гиповолемического шока возникают при потере 30 % ОЦК. Если потеря составляет 20—40 % ОЦК (1—2 л на 70 кг массы тела), развивается шок средней степени тяжести, свыше 40 % ОЦК (более 2 л на 70 кг массы тела) — тяжелый шок. Развитие шока зависит не только от того, насколько уменьшился ОЦК, но и от скорости потери жидкости. Именно интенсивность, скорость и длительность кровотечения превращают его в геморрагический шок.

В ответ на уменьшение ОЦК возникает стандартный набор компенсаторных реакций. Происходит перемещение жидкости из внесосудистого пространства в сосуды, поэтому потеря ОЦК сопровождается дефицитом внеклеточной жидкости, равноценным дефициту плазмы. Наблюдаются задержка воды почками, выход крови из депо. Развиваются спазм сосудов микроциркуляторного русла, централизация кровообращения. Уменьшение венозного возврата крови к сердцу уменьшает сердечный выброс, рано возникает недостаточность центральной гемодинамики. К основным гемодинамическим показателям, характеризующим гиповолемический шок, относятся: низкое ДЗКЛА, низкий сердечный выброс, высокое общее периферическое сосудистое сопротивление. В дальнейшем шок развивается по общим закономерностям. Длительная централизация кровообращения вызывает повреждение органов и развитие ПОН. При лечении гиповолемического шока необходимо быстро восстановить дефицит ОЦК и устранить вазоконстрикцию.

Кардиогенный шок. Кардиогенным называется шок, причиной развития которого является острая сердечная недостаточность с резким уменьшением сердечного выброса. Такое состояние могут вызывать:

- *снижение сократительной способности сердца* при инфаркте миокарда, тяжелом миокардите, кардиомиопатии, осложнениях тромболитической терапии с развитием реперфузионного синдрома;

- *тяжелые нарушения ритма сердца;*

- *уменьшение венозного возврата крови к сердцу;*

- *нарушения внутрисердечной гемодинамики*, которые наблюдаются при тяжелых пороках и разрывах клапанов, сосочковых мышц, межжелудочковой перегородки, шаровидном тромбе предсердия, опухолях сердца¹;

- *тампонада сердца, массивная тромбоэмболия легочной артерии или напряженный пневмоторакс*. Такой вид шока называют *обструктивным*. Он развивается вследствие нарушения наполнения сердца или изгнания крови из него. При *тмпонаде сердца* механическое препятствие расширению его камер во время диастолы нарушает их наполнение, резко снижается также венозный возврат крови к сердцу.

Тромбоэмболия легочных артерий обуславливает ограничение притока крови к левым отделам сердца, что является следствием комбинации механического фактора при закупорке большим тромбоэмболом и спазме легочных сосудов в случае эмболии многочисленными небольшими тромбоэмболами. При *напряженном пневмотораксе* повышение давления в плевральной полости вызывает смещение средостения и перегиб полых вен на уровне правого предсердия, что блокирует венозный возврат крови к сердцу.

Наиболее распространенной причиной развития кардиогенного шока является *инфаркт миокарда*, который у 5—15 % больных осложняется шоком. Различают отдельные клинические варианты кардиогенного шока при инфарктах — рефлекторный, аритмический, истинный кардиогенный. В развитии *рефлекторного кардиогенного шока* ведущую роль играет реакция на резкую боль, рефлекторные влияния (рефлекс Бецольда—Яриша) из очага некроза на работу сердца и сосудистый тонус с депонированием крови в микроциркуляторном русле. Вследствие патологических рефлекторных влияний, особенно при инфаркте миокарда задней стенки, может развиваться брадикардия, резко снизиться артериальное давление.

Аритмический кардиогенный шок связан с присоединением тяжелых нарушений ритма сердца которые значительно уменьшают сердечный выброс. Чаще всего это пароксизмальная желудочковая тахикардия с очень высокой частотой сокращения желудочков, трепетание предсердий или выраженная брадикардия (например, при полной атриовентрикулярной блокаде).

Истинным кардиогенным шоком называется шок, который развивается вследствие резкого снижения сократительной способности миокарда. Как правило, он возникает при инфарктах, превышающих 40—50 % массы левого желудочка, трансмуральных, переднебоковых и повторных на фоне предварительно сниженной сократительной способности миокарда, артериальной гипертензии, сахарного диабета, у лиц старше 60 лет.

Начальным звеном патогенеза кардиогенного шока является *резкое уменьшение сердечного выброса, снижение артериального давления* (САД \leq 90 мм рт. ст., среднее артериальное давление $<$ 60 мм рт. ст. (7,9 кПа) или снижено более чем на 30 мм рт. ст.). При этом повышается давление наполнения желудочков сердца и, соответственно, ДЗКЛА составляет \geq 20 мм рт. ст., сердечный индекс $<$ 1,8—

¹Преимущественно это миксома предсердия, которая чаще всего образуется в левом предсердии с возможной закупоркой предсердно-желудочкового (митрального) отверстия.

2 л/(мин · м²). Включаются компенсаторные реакции, направленные на нормализацию артериального давления: активация симпатoadренальной системы, РААС и др. Резко повышается периферическое сосудистое сопротивление, что создает дополнительную нагрузку на сердце и ухудшает перфузию тканей. Катехоламины оказывают непосредственное влияние на сердце — проявляется их ино- и хронотропное действие, которое увеличивает потребность сердца в кислороде, а одновременное снижение давления в аорте препятствует поступлению нужного количества крови в венечные сосуды. Это усиливает недостаточность обеспечения миокарда кровью. К ухудшению метаболизма сердца приводит и тахикардия. В ишемизированном миокарде активируется образование метаболитов арахидоновой кислоты, особенно лейкотриенов, продуктов ПОЛ, выделяются лейкоцитарные факторы. Все это дополнительно повреждает сердце. Таким образом, возникает порочный круг. Поражение сердца и тяжесть состояния больного нарастают. Присоединение нарушений легочного кровообращения, развитие отека легких вызывает тяжелую артериальную гипоксемию. В дальнейшем шоковое состояние развивается по общим закономерностям. Смертность при кардиогенном шоке составляет 50—80 %, а при некоторых его видах достигает 100 %.

Септический шок осложняет течение различных инфекционных заболеваний, вызванных преимущественно грамотрицательными бактериями. Тем не менее участились случаи септических состояний при грамположительной и грибковой инфекции.

Развитие шокового состояния *при грамотрицательном сепсисе* главным образом связано с *действием эндотоксина*, который высвобождается при делении или разрушении микроорганизмов, в том числе на фоне использования антибактериальной терапии. Эндотоксин — это липополисахарид, способный самостоятельно или в комплексе с липополисахаридсвязывающим белком крови¹ (LBP) связываться с рецепторным комплексом, состоящим из CD14, MD2 и TLR-4-рецепторов (tool-like)² на моноцитах/макрофагах и других клетках — эндотелиоцитах, тромбоцитах. Кроме того, некоторые бактериальные молекулы распознаются цитоплазматическими рецепторами NOD-1 и NOD-2. В дальнейшем запускается внутриклеточный каскад с активацией фактора транскрипции NFκB, следствием чего является синтез ФНО-α. Индуцируется также выделение других цитокинов, провоспалительных БВВ, стимулируется образование молекул адгезии, индуцированной NOS и т. д. Экспрессия TLR и, следовательно, реакция организма на эндотоксин значительно усиливается одним из цитокинов — фактором, ингибирующим миграцию макрофагов (ФИММ), который в большом количестве определяется у больных с септическим шоком. Он высвобождается эндотелиоцитами и другими клетками под действием микроорганизмов и провоспалительных цитокинов. Липополисахарид активирует также *плазменные протеолитические системы*.

¹Липополисахаридсвязывающий белок плазмы крови — белок острой фазы воспаления, который продуцируется гепатоцитами и энтероцитами и имеет высокое сродство (афинность) к липополисахаридам, обеспечивает связывание ЛПС с CD14.

²Семейство tool-like рецепторов (TLR) опосредует реакции врожденного иммунитета, который является первой линией защиты от инфекционных агентов. Эти рецепторы реагируют на некоторые консервативные структуры микроорганизмов (патогенассоциированные молекулярные образы — PAMP), характеризующиеся тем, что они свойственны только инфекционным факторам и не образуются клетками организма, т. е. их наличие сигнализирует о появлении инфекции. Кроме того, они являются наиболее общими, присущими целым группам микроорганизмов: например, липополисахариды характерны для всех грамотрицательных инфекций, липотейхоевая кислота — для всех грамположительных.

В начале развития инфекционного процесса БАВ образуются в очаге инфекционного воспаления. В случае чрезмерного ответа, недостаточности местных защитных механизмов и нестабильности барьера возможны их поступление в кровь, неконтролируемое распространение медиаторов и генерализация процесса с развитием ССВО. При этом бактериемия может быть кратковременной или вообще отсутствовать. Эти вещества оказывают системное действие прежде всего на микроциркуляторное русло, а также мощное прямое повреждающее действие на ткани. Поэтому гемодинамические изменения при септическом шоке начинаются с нарушений микроциркуляции с дальнейшим присоединением изменений центральной гемодинамики.

Септический шок — наиболее “клеточный” тип шока, при котором поражение тканей возникает очень рано и степень его намного выше, чем можно ожидать вследствие лишь гемодинамических изменений. Эндотоксин (липолисахарид) обуславливает быструю инактивацию цитохрома a , a_3 (цитохромоксидазы). ФНО- α также повреждает дыхательные цепи, что нарушает митохондриальное окислительное фосфорилирование, независимо от уровня оксигемоглобина или интенсивности кровотока в органах. В результате дисфункции на клеточном уровне поглощение кислорода из крови ухудшается, что проявляется уменьшением артериовенозной разницы по кислороду.

Важнейшими среди цитокинов при септическом шоке считаются ФНО- α и ФАТ. Возможно, что именно ФНО- α играет ведущую роль в тех случаях шока, которые заканчиваются смертью, поскольку вместе с липополисахаридом они оказывают очень сильное действие, значительно усиливают эффекты друг друга, даже в низких дозах. Именно поэтому при развитии септического шока наблюдается значительное раннее повреждение эндотелия сосудов с резким повышением проницаемости, выходом белка и большого количества жидкости в интерстициальное пространство и уменьшением ЭЦОК. Поэтому такой шок получил название *дистрибутивного*, или *перераспределительного*. Повреждение сосудов и тканей вызывают также активированные лейкоциты. Еще одной особенностью септического шока является раннее и стойкое расширение сосудов микроциркуляторного русла, что вместе с секвестрацией и выходом жидкости в ткани обуславливает значительное снижение артериального давления, не поддающееся коррекции.

Механизмов резкой вазодилатации существует несколько. Так, липополисахариды, цитокины (особенно ФНО- α), эндотелин-1 стимулируют образование макрофагами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками iNOS, которая продуцирует очень большое количество NO, вследствие чего снижается тонус и резистивных сосудов, и венул. В процессе экспериментального моделирования септического шока наблюдают две фазы снижения давления в ответ на действие эндотоксина — фазу немедленного снижения, связанную с активацией конститутивной NOS, и более позднюю фазу, вызванную образованием iNOS. Кроме вазодилататорного действия NO, реагируя с большим количеством свободных кислородных радикалов, образует высокотоксичный пероксинитрит (ONOO \cdot), который повреждает клеточные мембраны, ДНК эндотелия и клеток близлежащих тканей. Ослаблению сосудистого тонуса способствуют также открытие АТФ-зависимых калиевых каналов¹, выход K^+ из клеток. Наблюдается снижение уровня ва-

¹Каналы для прохождения ионов калия; внутриклеточная АТФ их блокирует, а в случае уменьшения уровня АТФ каналы открываются.

зопрессина (истощение его запасов в гипофизе вследствие предыдущего чрезмерного выброса). Происходит инактивация катехоламинов супероксидными радикалами, образующимися в большом количестве. Сосуды теряют чувствительность к действию сосудосуживающих факторов. Как следствие, ослабляется сократительная способность гладких мышц сосудов, снижается тонус и развивается рефрактерная вазодилатация. Нарушения микроциркуляции неоднородны — наблюдаются зоны вазодилатации и вазоконстрикции. Характерно также открытие артериоловеноулярных шунтов.

Септический шок *при грамположительной инфекции* обусловлен прямым действием как токсинов, так и БАВ. Токсины грамположительных микроорганизмов (липотейхоевая кислота, пептидогликаны, флагеллин и т. д.) также связываются с соответствующими TLR (TLR-2, TLR-5, TLR-6, TLR-9), что приводит к выделению цитокинов. Токсины со свойствами суперантигенов (токсин синдрома токсического шока, стафилококковый энтеротоксин, стрептококковый пирогенный экзотоксин) вызывают неспецифическую активацию большого количества лимфоцитов также с выделением БАВ.

На начальных этапах развития септического шока под действием катехоламинов повышаются ЧСС и УОС. Однако в дальнейшем происходит повреждение миокарда кардиодепрессорными факторами, действие которых значительно усиливается липополисахаридами. Присоединяется сердечная недостаточность, что значительно усугубляет нарушения гемодинамики.

Поскольку при септическом шоке наблюдается существенное поражение тканей, рано развивается недостаточность различных органов, прежде всего легких и почек. Особенностью развития ОРДСВ в условиях септического шока является то, что к его патогенезу прибавляется действие липополисахаридов, которые стимулируют выделение и усиливают эффекты цитокинов и лейкоцитов. Это вызывает быстрое и интенсивное повреждение эндотелия, отек легких и развитие острой легочной недостаточности.

Почки реагируют на вазодилатацию и снижение ЭЦОК, вызванные действием эндотоксина, стимуляцией выделения ренина с дальнейшим образованием ангиотензина II и спазмом почечных сосудов. Возникает острый канальцевый некроз.

Для септического шока характерно раннее возникновение ДВС-синдрома. Также повреждается ЦНС вплоть до развития коматозного состояния.

Основные гемодинамические характеристики септического шока таковы: низкие ДЗКЛА и общее периферическое сопротивление сосудов.

Септический шок является одним из наиболее тяжелых видов шока. Смертность до сих пор остается высокой — 40—60 %, а при шоке вследствие абдоминального сепсиса может достигать 100 %. Септический шок — наиболее частая причина смерти в отделениях общей реанимации.

Анафилактический шок. Этот вид шока, как и септический, относится к сосудистым формам шока. К его развитию может привести аллергическая реакция анафилактического типа в случае ее генерализации. При этом происходит распространение медиаторов, выделяющихся из тучных клеток, а также других БАВ. Значительно снижается сосудистый тонус, расширяются сосуды микроциркуляторного русла, повышается их проницаемость. Кровь скапливается в микроциркуляторном русле, жидкость выходит за пределы сосудов, уменьшаются ЭЦОК и венозный возврат крови к сердцу. Работа сердца ухудшается также вследствие

нарушения венозного кровообращения, развития тяжелых аритмий. Так, лейкотриены (C₄, D₄) и гистамин вызывают коронароспазм. Гистамин (посредством H₁-рецепторов) угнетает работу синусно-предсердного узла, обуславливает (посредством H₂-рецепторов) другие виды аритмий вплоть до развития фибрилляции желудочков. Вследствие уменьшения ЭЦОК и нарушения работы сердца снижается артериальное давление, нарушается перфузия тканей. Действие гистамина, лейкотриенов на гладкие мышцы бронхиального дерева вызывает спазм бронхиол и развитие обструктивной дыхательной недостаточности. Это значительно усиливает гипоксию, обусловленную расстройствами гемодинамики.

Кроме типичного течения возможны и другие клинические варианты анафилактического шока. Так, может наблюдаться *гемодинамический* вариант, при котором на первый план выступают нарушения гемодинамики с поражением сердца, аритмиями вплоть до асистолии, развитием острой сердечной недостаточности. Наличие у человека хронических заболеваний дыхательной системы может способствовать развитию *асфиктического* варианта анафилактического шока, в клинической картине которого доминирует острая недостаточность внешнего дыхания, обусловленная отеком дыхательных путей, бронхоспазмом, отеком легких.

Особенностью анафилактического шока является возможность его стремительного, молниеносного развития, когда смерть больного может наступить в течение нескольких минут. Поэтому медицинскую помощь нужно оказывать немедленно при появлении первых признаков шокового состояния. Это должны быть быстрое массивное введение жидкости, катехоламинов, глюкокортикоидов, антигистаминных препаратов и другие противошоковые мероприятия, направленные на восстановление работы дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Ожоговый шок развивается как результат обширных термических поражений кожи и подлежащих тканей. Первые реакции организма на ожог связаны с очень сильным болевым синдромом и психоэмоциональным стрессом, что является пусковым механизмом для резкой активации симпатoadреналовой системы со спазмом сосудов, тахикардией, увеличением УОС и МОС, возможным повышением артериального давления. В дальнейшем развивается стандартный нейроэндокринный ответ. Одновременно на большой поверхности поврежденных при ожоге тканей начинается воспаление с выделением всех его медиаторов. Резко возрастает проницаемость сосудов, белок и жидкая части крови выходят из сосудистого русла в межклеточное пространство (при ожогах с поражением более 30 % поверхности тела — 4 мл/(кг · ч)); жидкость теряется также через обожженную поверхность наружу. Это вызывает значительное уменьшение ОЦК, шок становится *гиповолемическим*. Гипопротеинемия, возникающая вследствие потери белков, усиливает развитие отека в непораженных ожогом тканях (особенно при ожогах с поражением свыше 30 % поверхности тела). Это в свою очередь усугубляет гиповолемию. Уменьшается сердечный выброс, значительно повышается общее периферическое сопротивление сосудов, снижается центральное венозное давление, приводя к усилению гемодинамических нарушений. Медиаторы попадают в общий кровоток, происходит генерализованная активация БАВ и развитие ССВО. Вследствие разрушения тканей, распада белков образуется большое количество токсинов, которые также поступают в системный кровоток и вызывают дополнительное повреждение тканей. Дальнейшее течение шока происходит по

общим закономерностям. Возможно присоединение инфекции с развитием сепсиса, что значительно ухудшает состояние больного.

Травматический шок возникает как результат тяжелых механических повреждений — переломов костей, раздавливания тканей, травмирования внутренних органов, обширных ранений. Шок может развиваться сразу после травмы или через несколько часов после нее. Его причинами, как правило, являются сильная болевая реакция, резкое раздражение и даже повреждение экстеро-, интеро- и проприорецепторов и нарушение функций ЦНС.

В развитии травматического шока четко различают стадию возбуждения (эректильную) и торможения (торпидную). Яркое описание торпидной стадии травматического шока принадлежит Н.И. Пирогову¹. *Эректильная стадия* обычно кратковременна (5—10 мин), вызвана резким возбуждением ЦНС с признаками двигательного, речевого возбуждения и болевых реакций на прикосновение. Происходит значительная активация эндокринной системы с выбросом в кровь большого количества катехоламинов, кортикотропина и гормонов коркового вещества надпочечников, вазопрессина. Усиливается функция дыхательной и сердечно-сосудистой систем: повышается артериальное давление, увеличивается ЧСС, частота дыхания. Затем наступает *торпидная стадия* — стадия торможения ЦНС, которое распространяется на отделы гипоталамуса, ствола головного мозга, спинного мозга. Для нее характерны адинамия, общая заторможенность, хотя больной и в сознании, тем не менее очень вяло реагирует на внешние раздражители; снижается артериальное давление, наблюдаются признаки нарушения перфузии тканей, уменьшается диурез. Вследствие кровотечения, сопровождающего травму, присоединяются признаки гиповолемического шока. В любом случае развиваются характерные для всех видов шока нарушения гемодинамики.

Из поврежденных и близлежащих тканей, из клеток крови высвобождается множество медиаторов воспаления и развивается ССВО. Кроме того, в кровь поступает большое количество токсических веществ, образующихся вследствие распада тканей, а также продуктов нарушенного обмена. Значительная интоксикация усиливает повреждение отдаленных от места травмы органов. Для травматического шока характерна выраженная иммунодепрессия, на фоне которой возможно развитие инфекционных осложнений с неблагоприятным течением. Все эти изменения, как и при других видах шока, обуславливают возникновение ПОН.

Разновидностью травматического шока является шок, развивающийся в результате компрессионной травмы — *синдром длительного сдавливания* (при закрытой травме) или *раздавливания* (открытой травме), *crash-синдром*. Он возникает после сильной и длительной (свыше 2—4 ч и более) компрессии мягких тканей с пережатием крупных сосудов, когда человек попадает под завалы в случае ката-

¹“С оторванной рукою или ногою лежит такой окоченелый на перевязочном пункте неподвижно; он не кричит, не вопит, не жалуется, не принимает ни в чем участия и ничего не требует; тело его холодно, лицо бледно, как у трупа; взгляд неподвижен и обращен вдаль; пульс — как нить, едва заметен под пальцем и с частыми перебоями. На вопросы окоченелый или вовсе не отвечает, или только про себя, чуть слышным шепотом; дыхание также едва заметно. Рана и кожа почти вовсе нечувствительны; но если большой нерв, висящий из раны, будет чем-нибудь раздражен, то больным одним легким сокращением лицевых мускулов обнаруживает признак чувства. Иногда это состояние проходит через несколько часов после употребления возбуждающих средств; иногда же оно продолжается без изменений до самой смерти. Окоченелый не потерял совершенно сознания; он не то что вовсе не осознает своего страдания, он как будто бы весь в него погрузился, как будто затих и окоченел в нем”.

строф, обвалов зданий, землетрясений, аварий. Чаще всего подвергаются сдавливанию конечности. Аналогичное состояние возникает после снятия жгута, наложенного на длительный срок (*турникетный шок*).

В патогенезе *crash*-синдрома главными факторами являются нарушение кровообращения со значительной степенью ишемии в сдавленных тканях, повреждение нервных стволов и развитие болевой реакции, механическое повреждение массива мышечной ткани с высвобождением большого количества токсических веществ. После освобождения тканей от сдавливания через несколько часов развивается и нарастает отек на месте повреждения и в дистально расположенном участке тканей, что обуславливает уменьшение ОЦК, нарушение реологических свойств крови. Из травмированных тканей в общий кровоток поступает большое количество токсических веществ — продукты распада тканей, накопленных в поврежденных участках, креатинин, молочная кислота, продукты нарушенного обмена. Высвобождаются калий, фосфор, развивается гиперкалиемия. Особенность *crash*-синдрома — поступление в кровь большого количества миоглобина из разрушенной мышечной ткани, что служит дополнительным фактором повреждения почек и обуславливает развитие ОПН (*миоренальный синдром*). Резко активируются цитокины, БАВ. Шок развивается по общим закономерностям.

Общие принципы противошоковой терапии. Прогноз в значительной мере определяется своевременным проведением реанимационных мероприятий. Главная задача лечения — стабилизировать гемодинамику и восстановить перфузию органов для поддержания адекватного системного и регионарного транспорта кислорода. При развитии шока целесообразны следующие общие мероприятия:

- прекращение или ослабление действия шокогенного фактора (например, остановка кровотечения);
- обезболивание при наличии сильных болевых ощущений — при травмах, ожогах;
- обеспечение проходимости дыхательных путей и функционирования системы внешнего дыхания — искусственная вентиляция легких, использование соответствующих газовых смесей;
- восстановление перфузии органов и тканей, для чего необходима нормализация ОЦК (инфузионная терапия — введение жидкостей), восстановление и поддержание гемодинамики, нормализация сосудистого тонуса;
- нормализация системы гемостаза (в связи с развитием или угрозой развития ДВС-синдрома);
- коррекция ацидоза, гипоксии, электролитного баланса, гипотермии;
- дезинтоксикационные мероприятия, возможно, с использованием экстракорпоральной детоксикации (плазмаферез, гемосорбция, лимфосорбция, гемодиализ, ультрагемофильтрация), введение антидотных средств;
- борьба с инфекцией (септический шок, ожоговые поражения, открытые травмы, а также в случае присоединения сепсиса при других видах шока).

Разрабатываются методы ликвидации избыточного количества цитокинов и других БАВ — применение ингибиторов протеаз, моноклональных антител (например, к ФНО- α), блокаторов некоторых рецепторов (в том числе и TLR) при септическом шоке, эндотелиновых рецепторов; введение растворимых рецепторов, например CD-14, антител к молекулам адгезии и др. Некоторые из эффектов ФНО- α блокируются ингибиторами циклоксигеназы, глюкокортикоидами.

КОЛЛАПС

Коллапс (от лат. *collapsus* — внезапно падать) — форма острой сосудистой или сердечно-сосудистой недостаточности, которая проявляется быстрым и значительным снижением артериального давления ниже определенного критического уровня (САД — до 10,7—7,9 кПа, или 80—60 мм рт. ст., ДАД — до 5,3 кПа, или 40 мм рт. ст. и ниже).

Течение коллапса может быть кратковременным, но с тяжелыми нарушениями гемодинамики практически во всех органах и тканях, что приводит к нарушению их функций. Прежде всего страдает кровоснабжение головного мозга с внезапной непродолжительной потерей сознания. Некоторые формы коллапса могут прогрессировать с дальнейшим развитием шока и быть составляющей системных нарушений гемодинамики при шоке.

Классификация. В зависимости от причины, обусловившей развитие коллапса, различают следующие наиболее распространенные его виды: *постгеморрагический, дегидратационный, токсический, токсико-инфекционный, кардиогенный* (иногда *аритмический*), *ортостатический, панкреатический, радиационный* и др.

С учетом основных патофизиологических механизмов развития коллапса, т. е. гемодинамических вариантов его происхождения, различают *гиповолемический, кардиогенный* и *ангиогенный* (ангиогипотонический, или вазодилатационный) *коллапс*.

Коллапс, возникающий в результате уменьшения ОЦК, получил название *гиповолемического*.

Этиология и патогенез. Причиной коллапса является диссоциация (нарушение соотношения) ОЦК и емкости сосудистого русла, которая развивается так быстро, что компенсаторные механизмы не успевают нормализовать снижение артериального давления.

Гиповолемический коллапс (схема 27) может возникать при быстром интенсивном кровотечении, в том числе и внутреннем (например, вследствие внематочной беременности, перфорации язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, разрыва

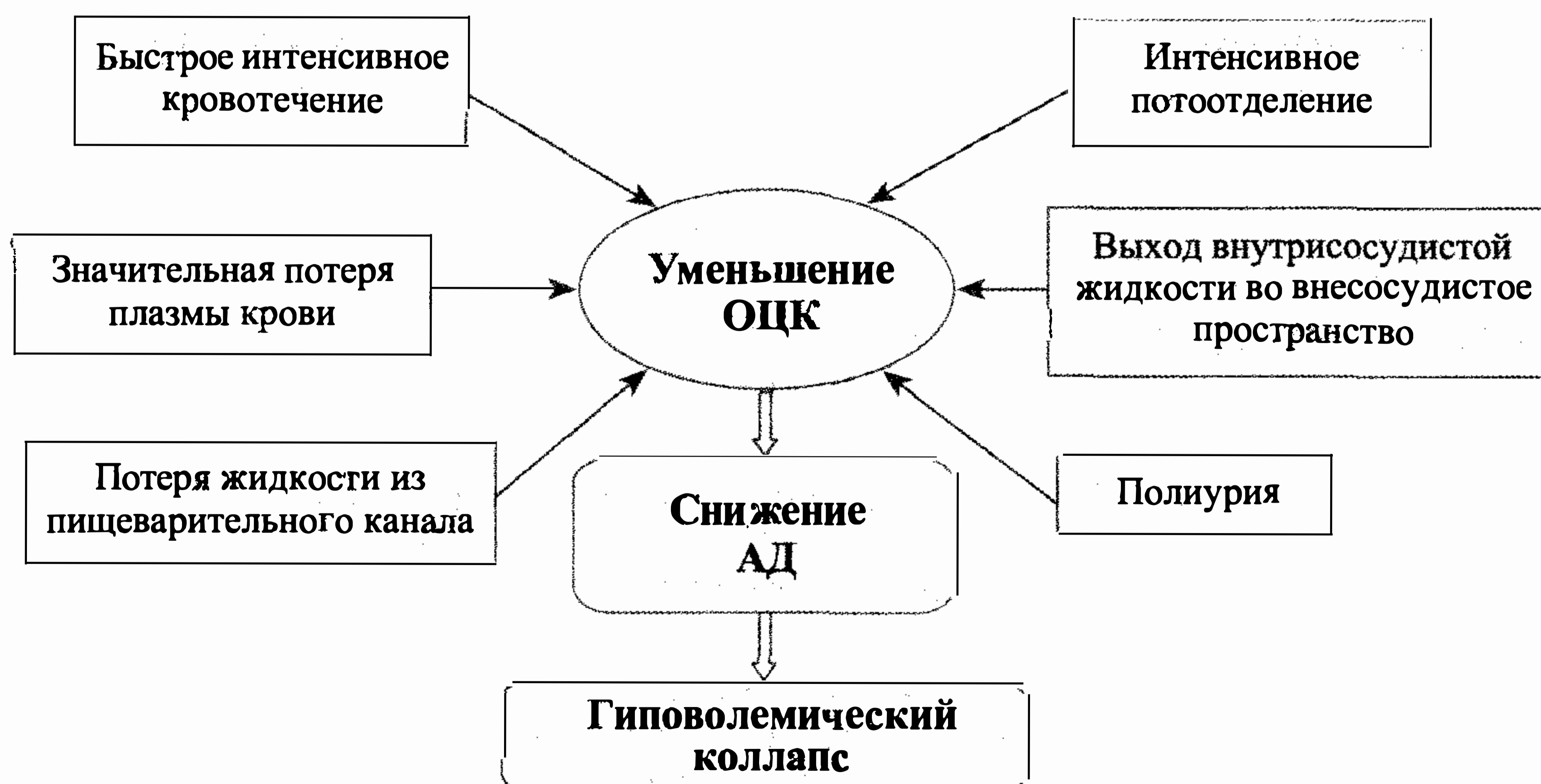


Схема 27. Механизм развития гиповолемического коллапса

аневризмы), значительной потере плазмы, жидкости из пищеварительного канала, интенсивном потоотделении в случае критического повышения температуры тела при лихорадке. Возможна также потеря внутрисосудистой жидкости в результате резкого генерализованного повышения проницаемости сосудистой стенки. Это может быть вызвано влиянием токсических веществ, в том числе токсинов микроорганизмов, БАВ при их массивном выделении и поступлении в системный кровоток. В таких случаях механизмы компенсации (поступление в сосуды воды, лимфы, белков из межклеточного пространства, задержка воды почками и сосудосуживающие влияния) или не успевают сформироваться, или являются недостаточными.

Кардиогенный коллапс (схема 28) развивается как признак острой сердечной недостаточности, связанной с резким ослаблением систолической функции левого желудочка и уменьшением сердечного выброса. Это может наблюдаться при инфаркте миокарда и аритмиях — внезапной выраженной брадикардии в случае полной предсердно-желудочковой блокады, пароксизме мерцательной аритмии, фибрилляции желудочков и др. Резкое уменьшение МОК и снижение артериального давления возникают также в условиях уменьшения кровенаполнения сердца (при ограниченном венозном возврате крови к сердцу, нарушении в сосудах малого круга кровообращения, в частности эмболии) или наличии препятствий для выброса крови из сердца.



Схема 28. Механизм развития кардиогенного коллапса

Ангиогипотонический, или вазодилатационный, коллапс (схема 29) развивается при внезапном увеличении емкости сосудистого русла вследствие первичной вазоконстрикторной недостаточности со значительным снижением тонуса венозного отдела сосудистого русла или системной гипотонией артериол, что обуславливает быстрое накопление большого количества крови в емкостных сосудах. В таких условиях снижается центральное венозное давление, уменьшаются возврат

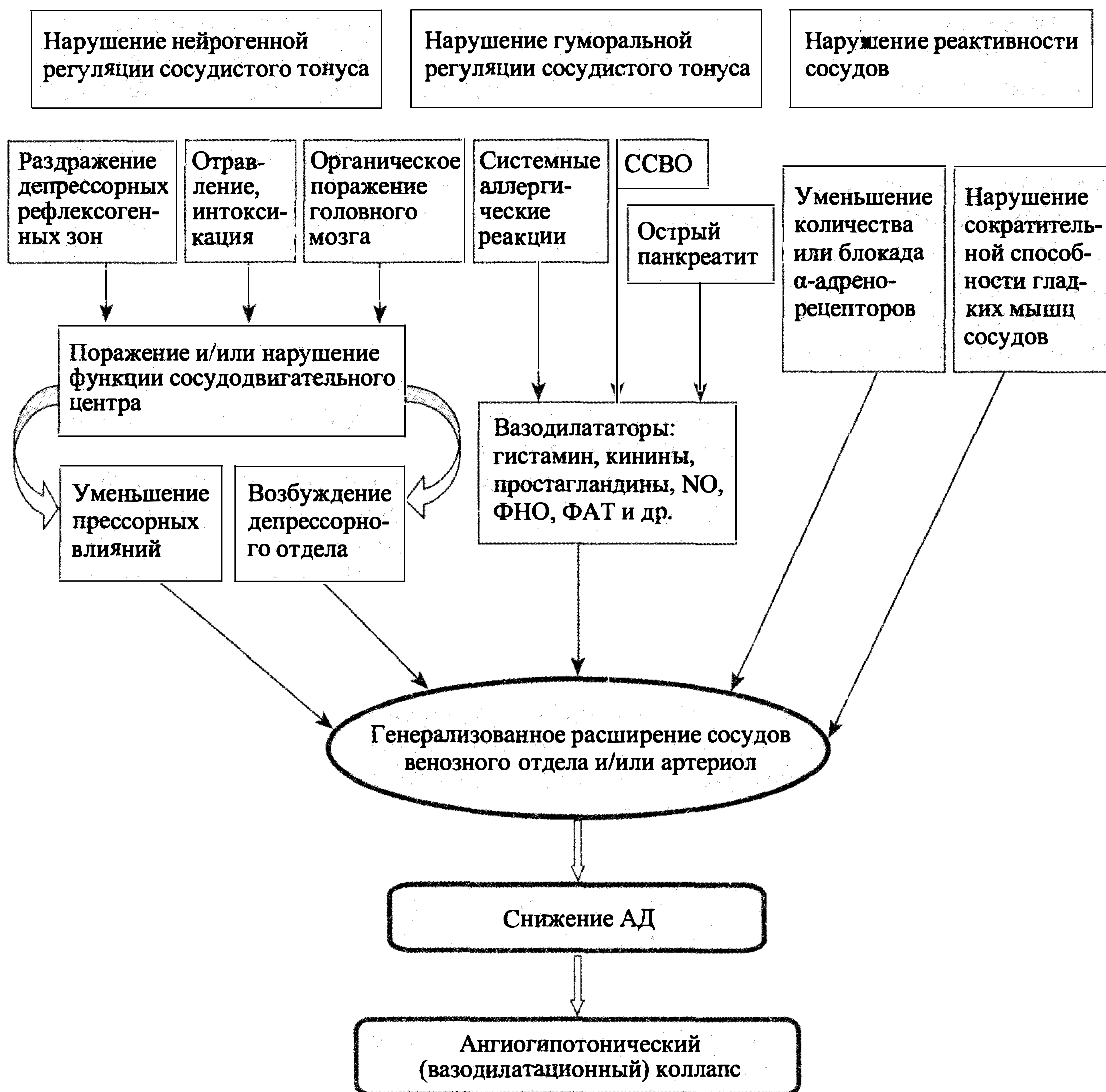


Схема 29. Механизм развития ангиогипотонического коллапса

венозной крови к сердцу, сердечный выброс, снижается артериальное давление. Системная вазодилатация возникает при нарушении нейрогенной или гуморальной регуляции сосудистого тонуса с преобладанием сосудорасширяющих влияний. Нейрогенную вазодилатацию вызывают нарушения центральных механизмов регуляции гемодинамики, в частности работы сосудодвигательного центра с ослаблением активности прессорного отдела или возбуждением депрессорного, чрезмерной активацией α_2 -адренорецепторов в стволе головного мозга, в том числе после применения их агонистов. В таких случаях уменьшается вазоконстрикторное влияние симпатического отдела нервной системы на сосуды с генерализованным их расширением и снижением артериального давления. Изменение состояния сосудодвигательного центра может быть вызвано органическим

поражением соответствующих участков головного мозга, интоксикацией, отравлением или чрезмерной импульсацией из депрессорных рефлексогенных зон, в том числе при синдроме гиперчувствительности барорецепторов сонной пазухи.

Причиной системного расширения сосудов также служит наличие большого количества гуморальных вазодилататоров (гистамина, кининов, простагландинов и т. д.) при генерализованных аллергических реакциях, ССВО, остром панкреатите и др. Кроме того, расширение сосудов может обуславливаться изменением их реактивности, ослаблением реакции на катехоламины или другие сосудосуживающие влияния. Гипо- или ареактивность сосудов возникает при уменьшении количества рецепторов, в частности α -адренорецепторов, их чувствительности (десенситизация) или невозможности гладких мышц сосудов адекватно отвечать на стимуляцию вследствие нарушений процессов возбуждения, блокирования сократительной активности. В таких случаях развивается рефрактерная вазодилатация, сосуды не реагируют на вазоконстрикторные влияния, в том числе и на сосудосуживающую терапию. Ослабление сосудистого тонуса возникает под действием токсинов микроорганизмов, при неправильном применении лекарственных средств (ганглиоблокаторов, α -адреноблокаторов, симпатолитиков, блокаторов кальциевых каналов и других сосудорасширяющих средств). Вазодилатацию могут вызвать или усилить нарушения функций эндокринной системы — острая или хроническая недостаточность надпочечников, гипофункция щитовидной железы.

Если в патогенезе коллапса преобладает снижение венозного тонуса, то это может привести к развитию *ортостатического коллапса*. Он чаще всего возникает в вертикальном положении тела, особенно после резкого перехода из горизонтального положения в вертикальное, или во время длительного напряженного стояния с ограничением двигательной активности (на парадах, в почетных караулах, во время массовых выступлений). После перевода больного в горизонтальное положение артериальное давление стабилизируется. Если коллапс возникает вследствие гиповолемии, сердечной недостаточности или снижения тонуса артериол, то артериальное давление может снизиться и в горизонтальном положении тела. Основным результатом острой сосудистой недостаточности является нарушение кровоснабжения всех органов и систем с развитием циркуляторной гипоксии и дальнейшим поражением митохондрий и присоединением тканевой гипоксии (см. главу XXII “Гипоксия”). Степень тяжести гипоксии и поражение органов будет зависеть от уровня снижения артериального давления и длительности коллапса. Коллапс может стать причиной развития ОПН с олиго- и анурией.

Общие принципы лечения. Больным в состоянии коллапса помощь нужно оказывать немедленно. От скорости и эффективности оказания медицинской помощи зависит дальнейшее состояние больного (от полного восстановления гемодинамики до возможного развития шока или даже смерти).

По возможности необходимо ликвидировать действие патогенного фактора, обусловившего развитие коллапса: остановить кровотечение, устранить потерю жидкости, изменить положение тела на горизонтальное, применить антидоты в случае действия токсических факторов или провести дезинтоксикационные мероприятия. Следует также восстановить ОЦК при гиповолемическом коллапсе, нормализовать сосудистый тонус с помощью сосудосуживающих препаратов, предпринять шаги относительно нормализации и поддержки работы сердца, ликвидации гипоксии.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

Внешнее дыхание — совокупность процессов, которые происходят в легких и обеспечивают нормальное содержание в крови кислорода и углекислого газа.

В легких протекают три основных процесса: вентиляция альвеол, диффузия молекулярного кислорода и углекислого газа через альвеолокапиллярную мембрану и перфузия — прохождение соответствующего количества крови через легочные капилляры. Благодаря четкой взаимосвязи этих процессов обеспечивается нормальный газовый состав артериальной крови. Болезни дыхательной системы могут обусловить нарушение указанных процессов, снижение эффективности дыхания и развитие дыхательной недостаточности.

Дыхательная недостаточность — патологический процесс, развившийся вследствие нарушения внешнего дыхания, при котором не обеспечивается поддержание адекватного потребностям организма газового состава артериальной крови в состоянии покоя или при физической нагрузке.

В зависимости от основных механизмов развития дыхательной недостаточности выделяют такие ее формы: 1) вентиляционную, возникающую в результате нарушения вентиляции альвеол; 2) диффузионную, которая развивается вследствие нарушения диффузии газов через альвеолокапиллярную мембрану; 3) перфузионную, возникающую в результате нарушения кровоснабжения альвеол; 4) смешанную.

НАРУШЕНИЕ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ

Альвеолярная вентиляция заключается в регулярном обновлении альвеолярных газов согласно потребностям организма поглощать кислород и выводить углекислый газ. Каждую минуту в альвеолярное пространство у человека в состоянии покоя поступают 4,5—5,0 л воздуха, благодаря чему и обновляется газовый состав в альвеолах. В этом процессе принимают участие ЦНС (дыхательный центр головного мозга и мотонейроны спинного мозга), периферические нервы (двигательные и чувствительные — соматические и вегетативные), верхние дыхательные пути и бронхи, грудная клетка, дыхательные мышцы и легкие.

Известно, что деятельность дыхательного центра обеспечивает определенный ритм дыхания — его частоту и глубину. По дыхательным путям осуществляется движение воздуха к альвеолам и в обратном направлении. Грудная клетка обладает способностью активно изменять свой объем благодаря работе дыхательных мышц,

что позволяет изменять свой объем и легким, которые характеризуются определенной степенью растяжимости. Все эти процессы необходимы для нормальной альвеолярной вентиляции; при их нарушении развивается *вентиляционная дыхательная недостаточность*.

В зависимости от механизмов, лежащих в основе развития вентиляционной дыхательной недостаточности, выделяют следующие ее виды: дисрегуляторную, обструктивную, рестриктивную.

Дисрегуляторная вентиляционная дыхательная недостаточность

Основным компонентом дисрегуляторной вентиляционной дыхательной недостаточности является нарушение нервной регуляции функций дыхательных мышц грудной клетки и диафрагмы, которая обеспечивает их периодическое сокращение. Это может быть обусловлено такими механизмами, как нарушение функции дыхательного центра и нарушение передачи эфферентных влияний дыхательного центра на дыхательные мышцы.

Нарушение функции дыхательного центра. Дыхание — автоматический процесс, и эта автоматичность обеспечивается ритмичной импульсацией нейронов, которые образуют так называемый генераторный комплекс регулирования дыхания и находятся в продолговатом мозге. К данному комплексу относятся дорсальная и вентральная группы нейронов продолговатого мозга, а также группа синаптически соединенных пейсмекерных клеток, образующих пребулбарный комплекс, который находится между двойным и боковым ядрами ретикулярной формации.

В мосту головного мозга содержатся группы нейронов, образующие апнейстический и пневмотаксический центры. Апнейстический центр расположен в нижней части моста и обеспечивает достаточную продолжительность вдоха, пневмотаксический локализуется в верхней части моста и принимает участие в прекращении вдоха.

В нормальных условиях в состоянии покоя человек дышит без каких-либо видимых усилий, большей частью не замечая этого процесса. Такое состояние называется дыхательным комфортом, а дыхание, которое наблюдается при этом, — *эйпноэ*.

В случае влияния на дыхательный центр повреждающих факторов или рефлекторно могут изменяться ритм дыхания, его глубина и частота — развивается одышка. Эти изменения могут быть проявлением компенсаторных реакций организма, направленных на поддержание постоянства газового состава крови, либо возникают при расстройствах регуляции дыхания и вызывают нарушение альвеолярной вентиляции и, как следствие, дыхательную недостаточность.

Изменения частоты и глубины дыхания обуславливают или уменьшение альвеолярной вентиляции (гиповентиляция), или ее чрезмерное увеличение (гипервентиляция).

Гиповентиляция служит причиной развития гипоксии, гиперкапнии и газового ацидоза.

Гипервентиляция, которая возникает не как приспособительная реакция при физической нагрузке и не сопровождается соответствующим увеличением

МОС, приводит к уменьшению парциального давления углекислого газа ($p\text{CO}_2$) в крови (гипокапнии) и развитию газового алкалоза. Это в свою очередь может вызвать уменьшение кровоснабжения головного мозга и сердца вследствие повышения сосудистого тонуса, изменение электролитного состава крови (гипокальциемию, гипокалиемию), ухудшение диссоциации оксигемоглобина, замедление утилизации тканями кислорода и другие изменения.

Нарушение функций дыхательного центра может возникать в результате действия повреждающих факторов, оказывающих непосредственное влияние на метаболизм, структурные и функциональные свойства его нейронов. Такими факторами могут быть гипоксия, гипогликемия, интоксикация (например, вследствие действия наркотических средств, вредных продуктов метаболизма при печеночной, почечной недостаточности и др.), воспаление головного мозга, сдавление ствола головного мозга (при отеке, опухолях, гематоме), травма мозга (например, у новорожденных во время родов), нарушение мозгового кровообращения.

Функция дыхательного центра и, соответственно, характер дыхания также могут изменяться рефлекторно в результате действия патологических факторов на большую группу рецепторов, расположенных в сосудистом русле, дыхательных путях, паренхиме легких, продолговатом мозге.

При нарушении нервной регуляции возникают следующие типы дыхания.

Брадипноэ — редкое дыхание, причиной которого являются изменения характера нервной импульсации, идущей от различных рецепторов к дыхательному центру, или первичные нарушения деятельности самих дыхательных нейронов. При этом степень гиповентиляции будет определяться как частотой, так и глубиной дыхания.

Рефлекторное уменьшение частоты дыхания наблюдается при повышении артериального давления (рефлекс с барорецепторов дуги аорты и сонной пазухи) и гипероксии (в результате угнетения “гипоксического драйва” — периодического возбуждения хеморецепторов, чувствительных к снижению парциального давления молекулярного кислорода в артериальной крови).

Глубокое редкое дыхание может развиваться вследствие повышенного сопротивления движению воздуха в верхних дыхательных путях — *стенотическое дыхание*. В данном случае вдох и выдох осуществляются медленнее, чем обычно. В возникновении такого типа дыхания определенную роль играют импульсы, которые поступают в дыхательный центр от межреберных мышц, работающих с повышенной нагрузкой. Кроме того, важное значение имеет запаздывание тормозящего рефлекса Геринга—Брейера. Выключением афферентного звена этого рефлекса объясняется очень редкое, но глубокое дыхание, которое наблюдается в эксперименте у животных после перерезки обоих блуждающих нервов (*вагусное дыхание*). Глубокое редкое дыхание может быть связано также со снижением активности пневмотаксического центра.

Тахипноэ (полипноэ) — частое поверхностное дыхание. При таком типе дыхания вентилируется преимущественно мертвое пространство легких и уменьшается поступление воздуха к альвеолам (гиповентиляция).

В развитии тахипноэ возможно участие пневмотаксического центра, повышение активности которого вызывает укорочение вдоха и увеличение частоты дыхания.

У некоторых животных (например, у собак) частое поверхностное дыхание является компенсаторной реакцией на действие высокой температуры воздуха (т. е.

одним из механизмов терморегуляции). У человека тахипноэ может быть обусловлено функциональными изменениями в ЦНС при лихорадке, истерии, некоторых органических поражениях головного мозга.

Частое поверхностное дыхание может возникать при раздражении в дыхательных путях чувствительных окончаний вагусных миелинизированных волокон — ирритантных или быстро адаптируемых рецепторов. Они стимулируются при вдыхании таких вредных факторов, как пыль, некоторые газы, холодный воздух и др.

Другую группу ирритантных рецепторов представляют нервные окончания вагусных немиелинизированных С-волокон, которые содержатся в паренхиме легких, воздухоносных путях и кровеносных сосудах. Они могут активироваться как экзогенными раздражающими химическими веществами и физическими факторами, так и эндогенными (например, медиаторами воспаления). Активация С-волокон также приводит к возникновению частого поверхностного дыхания, которое ограничивает распространение вредных факторов по дыхательным путям. Тахипноэ может наблюдаться при эмболии крупных ветвей легочной артерии, что связано с влиянием на нервные окончания блуждающего нерва серотонина, высвобождаемого из тромбоцитов.

В паренхиме легких возле легочных капилляров расположены особые окончания С-волокон — J-рецепторы, которые стимулируются вследствие развития интерстициального отека. Их активация (например, при воспалении легких, левожелудочковой сердечной недостаточности) также способна вызывать тахипноэ.

При ателектазе в легких возбуждаются механорецепторы, расположенные в бронхиолах, которые реагируют на спадение легких. Раздражение этих рецепторов активирует вдох. Однако во время вдоха непораженные альвеолы растягиваются быстрее, чем обычно, что обуславливает преждевременное возникновение импульсации со стороны рецепторов растяжения, которая тормозит вдох.

К развитию тахипноэ может привести боль определенной локализации (в грудной клетке, передней брюшной стенке, плевре). Боль ограничивает глубину дыхания и вызывает его учащение (*щадящее дыхание*).

Гиперпноэ — глубокое частое дыхание. В физиологических условиях гиперпноэ возникает как реакция дыхательной системы, направленная на усиление вентиляции легких и приведение ее в соответствие с потребностями обмена веществ, который усиливается, например, при мышечной работе. Вместе с тем улучшается оксигенация крови и поддерживается КОС посредством выведения избыточного количества CO_2 .

Гиперпноэ развивается в результате усиленного раздражения хеморецепторов сонной пазухи и дуги аорты, реагирующих на повышение напряжения CO_2 и снижение напряжения O_2 в крови и на возрастание в ней концентрации ионов водорода. Это может наблюдаться при всех видах гипоксии, сердечной недостаточности, анемии, ацидозе и др. Высокая степень рефлекторного возбуждения дыхательного центра проявляется в виде *дыхания Куссмауля*, которое преимущественно наблюдается у больных в состоянии диабетической комы. Это шумное ускоренное дыхание, когда после глубокого вдоха происходит усиленный выдох при активном участии экспираторных мышц.

Рефлекторное развитие гиперпноэ может быть связано с возбуждением барорецепторов сонной пазухи и дуги аорты вследствие снижения артериального давления (например, при кровопотере).

Кроме того, гиперпноэ может возникать при эмоциональном возбуждении, раздражении экстерорецепторов кожи — болевых, температурных (например, во время погружения в горячую или холодную воду). Это обусловлено возбуждением ретикулярной формации, в которой содержатся нейроны дыхательного центра. Мышечная работа также рефлекторно активизирует нейроны ретикулярной формации.

Икота — возникновение клонических судорог диафрагмы, во время которых воздух втягивается в легкие. Она развивается при раздражении афферентных окончаний в диафрагме, органах брюшной полости. Особо стойкая икота наблюдается именно после операций на этих органах и может существенно нарушать ритм дыхания и приводить к уменьшению альвеолярной вентиляции.

Термин "**апноэ**" дословно переводится как отсутствие дыхания, но обычно этим словом обозначают временную остановку дыхания. Апноэ может вызвать нарушение газообмена в организме, тяжесть которого зависит от частоты возникновения и продолжительности апноэ. Указанные характеристики апноэ определяются причинами, вызвавшими его.

Временная остановка дыхания может быть связана с ослаблением рефлекторной или непосредственной химической стимуляции дыхательного центра. Например, апноэ возникает после пассивной гипервентиляции у животных или человека под наркозом вследствие снижения напряжения CO_2 в артериальной крови и прекращается сразу после нормализации данного показателя. В эксперименте у животных возможна рефлекторная временная остановка дыхания при быстром повышении артериального давления (например, после введения в кровь адреналина), что обусловлено стимуляцией барорецепторов дуги аорты и сонной пазухи.

В условиях патологии апноэ чаще всего наблюдается при нарушениях функций дыхательного центра, в частности при развитии периодического дыхания.

Кашель и **чихание** относятся к рефлекторным актам, которые возникают в ответ на раздражение определенных рецепторных зон, преимущественно верхних дыхательных путей, и сопровождаются изменением ритма и глубины дыхания.

Кашель чаще всего является следствием раздражения окончаний языкоглоточного и блуждающего нервов в слизистой оболочке глотки, гортани, трахеи (наиболее чувствительная область — бифуркация трахеи и бронхов). Кроме того, его может вызвать раздражение чувствительных окончаний плевры. Кашель состоит из короткого вдоха, после которого быстро смыкается голосовая щель и вместе с тем происходит экспираторное усиление работы дыхательных мышц. Вследствие этого резко повышается давление в дыхательных путях, легочных альвеолах и плевральной полости. Затем голосовая щель внезапно открывается и воздух с большой силой и скоростью выходит из дыхательных путей, вынося с собой частички с поверхности слизистой оболочки.

Чихание возникает в ответ на раздражение окончаний тройничного нерва, которые содержатся в слизистой оболочке носа (особенно средней носовой раковины и перегородки). В отличие от кашля, во время чихания форсированный выдох, возникающий после открывания голосовой щели, происходит не через рот, а через нос.

И кашель, и чихание являются защитными реакциями, направленными на очищение дыхательных путей от слизи, мокроты, различных химических веществ и механических частичек. Возникая эпизодически, они не влияют на газообмен в легких. Тем не менее частые приступы кашля обуславливают длительное повы-



Рис. 59. Дыхание Чейна—Стокса у кошки после кровопотери
(по Я. Бритвану, 1966)

шение внутригрудного давления, ухудшают альвеолярную вентиляцию и кровообращение, особенно в сосудах малого круга.

Периодическое дыхание — чередование периодов дыхания с периодами его отсутствия (апноэ). Существуют два типа периодического дыхания — дыхание Чейна—Стокса и дыхание Биота.

Дыхание Чейна—Стокса характеризуется постепенным нарастанием амплитуды дыхания, а затем уменьшением ее до апноэ, после чего снова наступает цикл дыхательных движений, которые также заканчиваются апноэ (рис. 59).

Циклические изменения дыхания у человека могут сопровождаться потерей сознания в период апноэ и нормализацией его с усилением вентиляции. Артериальное давление при этом также колеблется, как правило, повышаясь в фазе усиления дыхания и снижаясь в фазе его ослабления. Считается, что в большинстве случаев дыхание Чейна—Стокса является признаком гипоксии головного мозга. Его можно наблюдать у здоровых людей на большой высоте (особенно во время сна), у недоношенных детей, что, возможно, связано с недоразвитием нервных центров.

Дыхание Чейна—Стокса у животных можно воссоздать посредством недостаточного обеспечения головного мозга кислородом (ингаляция газовых смесей с низким содержанием кислорода, нарушение кровоснабжения головного мозга) или перерезкой ствола головного мозга на разных уровнях.

Патогенез дыхания Чейна—Стокса недостаточно изучен. Некоторые исследователи объясняют его механизм следующим образом. Функция клеток коры головного мозга и подкорковых структур вследствие гипоксии угнетается — дыхание останавливается, ослабляется деятельность сосудодвигательного центра. Однако хеморецепторы при этом еще способны реагировать на изменения уровня газов в крови. Значительного усиления импульсации с хеморецепторов под влиянием высокой концентрации CO_2 и стимулов с барорецепторов вследствие снижения артериального давления оказывается достаточным, чтобы возбудить дыхательный центр — дыхание возобновляется. Этому способствует оксигенация крови, которая уменьшает гипоксию головного мозга и улучшает функцию нейронов сосудодвигательного центра. Дыхание становится более глубоким, повышается артериальное давление, улучшается наполнение сердца, но восстановленная вентиляция обуславливает повышение $p\text{O}_2$ и снижение $p\text{CO}_2$ в артериальной крови. Это в свою очередь служит причиной ослабления рефлекторной и химической стимуляции дыхательного центра, деятельность которого начинает угасать, — наступает апноэ.

Следует отметить, что опыты по воспроизведению периодического дыхания у животных путем перерезки ствола головного мозга на разных уровнях позволяют некоторым исследователям утверждать, что дыхание Чейна—Стокса возникает в результате изменения равновесия между тормозящими и стимулирующими процессами в этом отделе мозга.

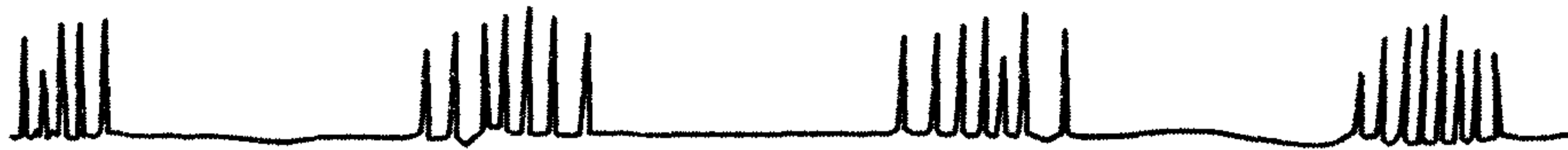


Рис. 60. Дыхание Биота у кошки после перерезки головного мозга на уровне моста (по Я. Бритвану, 1966)

Дыхание Биота отличается от дыхания Чейна—Стокса тем, что дыхательные движения, характеризующиеся постоянной амплитудой, так же внезапно прекращаются, как и начались (рис. 60).

Большей частью дыхание Биота наблюдается при менингите, энцефалите и других болезнях, сопровождающихся нарушением функции ЦНС.

Апнейстическое дыхание характеризуется длительным судорожным усилием вдохнуть, которое изредка прерывается выдохом.

В эксперименте апнейстическое дыхание наблюдается после перерезки у животных обоих блуждающих нервов и ствола головного мозга между пневмотаксическим и апнейстическим центрами. Считается, что апнейстический центр имеет способность возбуждать инспираторные нейроны, которые периодически тормозятся импульсами из блуждающего нерва и пневмотаксического центра. Разобщение этих структур хирургическим путем обуславливает постоянную инспираторную активность апнейстического центра.

Гаспинг-дыхание (от англ. *gasp* — ловить воздух, запыхаться) — это единичные “вздохи”, которые убывают по частоте и глубине и наблюдаются во время агонии, например, в терминальной стадии асфиксии. Такое дыхание называют также *терминальным*, или *агональным*. Как правило, “вздохи” возникают после временной остановки дыхания (претерминальной паузы).

Нарушения передачи эфферентных влияний дыхательного центра на дыхательные мышцы могут возникать по ряду причин. Так, они могут быть обусловлены повреждением нервных проводящих путей, соединяющих нейроны дыхательного центра с мотонейронами спинного мозга, которые иннервируют дыхательные мышцы. Если в эксперименте пересечь проводящие пути, которые соединяют нейроны пребулзингерова комплекса продолговатого мозга и мотонейроны спинного мозга, иннервирующие диафрагму, дыхание прекращается. Поражение этих проводящих путей приводит к потере дыхательного автоматизма, и остается лишь произвольный контроль дыхания (*синдром “проклятие Ундины”*).

Дисрегуляторная вентиляционная дыхательная недостаточность может возникать при нарушении функции мотонейронов спинного мозга, иннервирующих дыхательные мышцы. Нарушение процессов возбуждения или торможения этих нейронов, как правило, является результатом развития в спинном мозге воспалительных и дистрофических процессов (боковой амиотрофический склероз, полиомиелит, сирингомиелия), а также интоксикации (стрихнином, столбнячным токсином).

Нарушения альвеолярной вентиляции могут возникать вследствие повреждения нервов, иннервирующих дыхательные мышцы (воспаление, авитаминоз, травма), нарушения передачи на мышцы нервного импульса (при миастении, ботулизме, введении миорелаксантов). К значительному расстройству дыхания могут привести поражение *n. frenicus* и паралич диафрагмы, вследствие чего возникают ее парадоксальные движения: вверх — на вдохе, вниз — на выдохе.

Обструктивная вентиляционная дыхательная недостаточность

Обструктивная дыхательная недостаточность развивается в результате сужения воздухоносных путей (от лат. *obstructio* — препятствие) и повышения сопротивления в них движению воздуха. При этом препятствие движению воздуха может локализоваться как в верхних, так и нижних дыхательных путях.

Причины сужения просвета верхних дыхательных путей или даже полной закупорки их: 1) инородные тела, попадающие в просвет верхних дыхательных путей; 2) утолщение стенок дыхательных путей (воспалительный отек слизистой оболочки носа, гортани, трахеи, развитие опухоли); 3) спазм мышц гортани (ларингоспазм); 4) сдавление стенок дыхательных путей извне (опухоль тканей, окружающих дыхательные пути, заглоточный абсцесс, увеличение близлежащих органов, например щитовидной железы, и др.). Во всех этих случаях возникает так называемая фиксированная обструкция, при которой просвет дыхательных путей почти не изменяется во время вдоха или выдоха и наблюдается стенотическое дыхание.

Нижние дыхательные пути (диаметром менее 2 мм) у здорового человека создают незначительное сопротивление дыханию. Тем не менее именно они являются местом возникновения препятствия движению воздуха при развитии большинства болезней легких. Это обусловлено тем, что сопротивление движению воздуха возрастает пропорционально четвертой степени уменьшения просвета бронха, через который проходит воздух. Если диаметр просвета бронха 1 мм по каким-либо причинам уменьшился до 0,5 мм (т. е. в 2 раза), сопротивление потоку воздуха возрастет в 16 раз. Вследствие сужения бронхов увеличивается и скорость движения в них воздуха, а это также сопровождается повышением сопротивления воздушному потоку (пропорционально квадрату увеличения скорости движения воздуха).

Причины обструкции нижних дыхательных путей: 1) попадание в просвет мелких бронхов и бронхиол жидкости — воды, рвотных масс, гноя, трансудата; 2) утолщение слизистой оболочки нижних дыхательных путей, которое наблюдается преимущественно при воспалительных процессах (бронхит) и в возникновении которого играют роль такие факторы, как гиперемия слизистой оболочки, ее отек, гипертрофия и гиперплазия клеток слизистых желез; 3) скопление в бронхах мокроты, чему способствуют гиперсекреция слизи, ухудшение ее реологических свойств, нарушение мукоцилиарного транспорта и кашлевого механизма; 4) спазм неисчерченных мышц бронхиол; 5) повышенная растяжимость легких вследствие потери ими эластичности.

Скопление мокроты в бронхах чаще всего наблюдается при инфекционно-воспалительных процессах дыхательных путей. Кроме того, это возможно при некоторых видах наследственной патологии, связанных с нарушением структуры и функции реснитчатого эпителия. Например, избыточное скопление мокроты происходит при *синдроме Картагенера* (наследственная аномалия), при котором утрачивается подвижность ресничек вследствие недостаточности в них белка динеина, обладающего АТФазной активностью.

При другой наследственной патологии — *муковисцидозе* — нарушаются процессы выделения воды секреторными клетками всех экзокринных желез организ-

ма, в том числе и эпителиоцитами бронхов из-за отсутствия в мембране этих клеток особого белка — трансмембранного регулятора муковисцидоза, который является компонентом канала для ионов хлора. Вследствие этого они задерживаются в клетках, а вместе с ними задерживаются ионы натрия и вода, которая обуславливает дегидратацию всех секретов, в частности слизи, делая невозможным транспорт слизи реснитчатым эпителием.

Спазм неисчерченных мышц бронхиол — один из важнейших механизмов обструкции при *бронхиальной астме* и воспалительных процессах дыхательных путей. В развитии спазма могут принимать участие гуморальные и нервные факторы.

Среди гуморальных факторов, способных вызывать сокращение неисчерченных мышц дыхательных путей, есть большая группа веществ — медиаторов воспаления и аллергии: гистамин, серотонин, лейкотриены, кинины, простагландины, тромбоксаны. Кроме того, при развитии воспаления повреждается эпителий дыхательных путей и может снижаться выработка эпителиального фактора расслабления — вещества, способствующего расслаблению неисчерченных мышц бронхов и бронхиол.

Говоря о нервных механизмах, следует отметить, что просвет дыхательных путей регулируется блуждающим и симпатическими нервами. В составе блуждающего нерва выделяют различные типы нейронов. Холинергические мотонейроны высвобождают ацетилхолин, тем самым стимулируя сокращения неисчерченных мышц дыхательных путей. Второй тип нейронов секреторирует субстанцию Р, которая также служит причиной спазма неисчерченных мышц дыхательных путей.

Еще один тип нервных клеток высвобождает вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), приводя к расслаблению неисчерченных мышц. Факторами расслабления мышц дыхательных путей являются также норадреналин и адреналин, вырабатываемые симпатическими нервами и надпочечниками.

Роль нервных механизмов в развитии бронхоспазма может заключаться либо в чрезмерной активности холинергических или пептидергических нейронов блуждающего нерва, секреторирующих субстанцию Р (известно, что раздражение ирритантных рецепторов блуждающего нерва в легких может быть причиной спазма бронхиол), либо в недостаточной активности ВИП-эргических нейронов блуждающего нерва или симпатоадреналовой системы.

Снижение эластичности легких наблюдается при *эмфиземе* — патологии легких, которая сопровождается разрушением тонкой сети легочных капилляров и альвеолярных перегородок, а также сужением просвета терминальных бронхиол. Важным фактором в развитии эмфиземы является ферментативный распад волокнистых структур легочной ткани в результате повышения активности протеолитических ферментов (эластазы, коллагеназы, трипсина), синтезируемых преимущественно нейтрофильными гранулоцитами и альвеолярными макрофагами. Эти клетки в легких могут стимулироваться микробной микрофлорой, табачным дымом, частицами пыли (пыли угля, асбеста, цемента и др.). О значении усиленного протеолиза в развитии эмфиземы легких свидетельствует ее возникновение у подопытных животных, которым длительное время интратрахеально вводили протеолитические ферменты. В развитии эмфиземы могут играть роль и наследственные факторы: дефицит α_1 -антитрипсина в крови, дефекты структуры коллагена, эластина, протеогликанов в легких, атония мышечных клеток, окружающих респираторную бронхиолу.

В механизме возникновения обструкции при эмфиземе немаловажен и тот факт, что просвет бронхиол, которые имеют мягкие и тонкие стенки, поддерживается транспульмональным давлением. Большая эластичность легких нуждается в создании большего разрежения в плевральной полости во время вдоха (что и повышает транспульмональное давление), чтобы преодолеть эластическую тягу легких и растянуть их. Если же легкие теряют эластичность, то они растягиваются значительно легче, т. е. нуждаются в значительно меньшем транспульмональном давлении. Это обуславливает уменьшение силы, которая должна действовать при вдохе на стенки бронхиол изнутри и расправлять их: после окончания вдоха стенки бронхиол легко спадаются, просвет их уменьшается. Кроме того, в норме альвеолы, соединенные с бронхиолами, способствуют расправлению последних вследствие радиальной тракции. При эмфиземе в результате разрушения альвеол уменьшается радиальная тракция.

Уменьшение просвета нижних дыхательных путей значительно повышает сопротивление движению воздуха и мешает равномерному распределению его в альвеолах. Особенно нарушается акт выдоха. Объясняется это тем, что при эмфиземе транспульмональное давление на вдохе, хотя и меньше нормального, однако является достаточным для того, чтобы расправить стенки бронхиол. На выдохе (который при эмфиземе становится активным, поскольку эластическая тяга легких слабеет, а сопротивление движению воздуха возрастает) давление в плевральной полости повышается и, соответственно, по мере выдыхания увеличивается сила, действующая на бронхиолы извне. Стенки бронхиол постепенно спадаются, и наступает такой момент, когда дальнейший выдох становится невозможным. Таким образом, стенки бронхиол играют роль клапана, который во время выдоха закрывается и воздух оказывается будто в ловушке. Вследствие этого альвеолы остаются постоянно раздутыми, в них увеличивается количество остаточного воздуха.

Аналогично преждевременное экспираторное закрытие дыхательных путей может возникать и при других обструктивных процессах: бронхиальной астме, бронхите и т. д. Подобными обструктивными нарушениями вентиляции может сопровождаться *бронхоэктатическая болезнь*, при которой в результате хронической инфекции и воспалительного процесса развивается деструкция мышечного и эластического компонентов стенок бронхов, а также врожденный буллез легких.

Рестриктивная вентиляционная дыхательная недостаточность

Этот вид дыхательной недостаточности связан с нарушением альвеолярной вентиляции вследствие ограничения растяжимости легких (от лат. *restrictio* — ограничение). Выделяют две формы рестриктивной вентиляционной дыхательной недостаточности: внелегочную и легочную.

Внелегочная рестриктивная вентиляционная дыхательная недостаточность развивается в результате: 1) нарушения структуры и функции дыхательных мышц; 2) нарушения (ограничения) подвижности грудной клетки и диафрагмы; 3) повышения давления в плевральной полости.

Нарушение структуры и функции дыхательных мышц может наблюдаться при их воспалении (миозит), при болезнях мышечной системы (например, при мышеч-

ной дистрофии Дюшенна). Во всех этих случаях развивается недостаточность мышц, когда уменьшаются сила и скорость их сокращения, что ограничивает движение грудной клетки и диафрагмы и, соответственно, расправление легких. Даже незначительные дополнительные нагрузки на дыхательные мышцы (например, при физической работе) могут привести к их быстрому утомлению, что еще больше ускоряет развитие дыхательной недостаточности. Чтобы оценить функциональные возможности дыхательных мышц и степень их утомления, определяют давление в дыхательных путях во время вдоха и спокойного дыхания ($T_{\text{сп}}$), давление при максимальном инспираторном усилии ($T_{\text{макс}}$) и их соотношение ($T_{\text{сп}}/T_{\text{макс}}$). В норме это соотношение составляет приблизительно 0,05. Недостаточность мышц, их утомление характеризуются увеличением этого показателя свыше 0,4.

Нарушение подвижности грудной клетки и диафрагмы может наблюдаться при врожденной или приобретенной деформации ребер и позвоночного столба (кифосколиоз), воспалительных и дистрофических процессах в межпозвоночных и реберно-позвоночных суставах, окостенении реберных хрящей, травматическом повреждении грудной клетки. Подвижность грудной клетки ограничена также и при сращении висцерального и париетального листков плевры.

Подвижность диафрагмы может нарушаться при врожденных пороках развития, некоторых патологических процессах в брюшной полости — скоплении в ней жидкости (асцит), чрезмерного количества жира в жировых депо, при метеоризме, наличии больших опухолей, спленомегалии, гепатомегалии.

Все эти процессы сопровождаются нарушением полноценной экскурсии грудной клетки и/или диафрагмы и, соответственно, расправления легких, что приводит к гиповентиляции альвеол.

Повышение давления в плевральной полости может наблюдаться при нарушении целостности грудной клетки и плевральной полости. Целостность плевральной полости обеспечивает определенное транспульмональное давление (разница между давлением воздуха внутри альвеол и давлением в плевральной полости), которое поддерживает легкие в расправленном состоянии. На вдохе, когда объем грудной клетки увеличивается, транспульмональное давление возрастает до тех пор, пока не преодолеет эластическую тягу легких, вследствие чего альвеолы расширяются. Если целостность плевральной полости нарушается и в нее попадает атмосферный воздух, транспульмональное давление снижается, а легкое спадается. Скопление воздуха в плевральной полости и повышение давления в ней носит название *пневмоторакса*.

Воздух может попасть в плевральную полость в результате проникающего ранения грудной клетки, разрыва эмфизематозных альвеол на поверхности легкого, распада легочной ткани (туберкулез, опухоль, абсцесс). В таких случаях возможно ее соединение с легким и другими воздухопроводящими органами — пищеводом, желудком, кишечником. Иногда воздух вводят в плевральную полость с лечебной целью.

Если попавший в плевральную полость воздух не соединяется с атмосферным воздухом, пневмоторакс называют *закрытым*, если соединяется — *открытым*. Наконец, если особенности входного отверстия допускают попадание воздуха в полость плевры на вдохе, но препятствуют его выходу во время выдоха, пневмоторакс называют *клапанным*, или *вентильным*. Этот вид наиболее опасен, так как обуславливает прогрессирующее скопление воздуха в плевральной полости, зна-

чительное повышение в ней давления, сдвиг спавшегося легкого в сторону средостения и смещение расположенных там органов и сосудов.

Спадение легких наблюдается также при скоплении в плевральной полости трансудата или экссудата (гидроторакс, пиоторакс), крови (гемоторакс). При спадении (коллапсе) легких усиливается вдох, возрастает амплитуда экскурсии грудной клетки для создания нужного транспульмонального давления, чтобы растянуть легкие (хотя при открытом и особенно вентильном пневмотораксе полностью достичь этого не удастся). Тем самым увеличивается нагрузка на дыхательные мышцы, что может привести к их утомлению.

Легочная рестриктивная вентиляционная дыхательная недостаточность развивается вследствие уменьшения растяжимости легких, наблюдающемся при воспалительных и застойных процессах. При этом переполненные кровью легочные капилляры, а также отечная интерстициальная ткань сдавливают альвеолы и мешают им расправиться в полной мере. Кроме того, в таких условиях снижается растяжимость самих капилляров и интерстициальной ткани.

Пневмосклероз (фиброз легких) также обуславливает уменьшение растяжимости легких. Этим процессом завершаются различные болезни легких. К пневмосклерозу приводят хронические воспалительные болезни (инфекционные, аллергические), токсические поражения, продолжительное запыление легких (пневмокониоз), эмфизема, системные болезни соединительной ткани, застой крови в легких вследствие недостаточности кровообращения, влияние ионизирующего излучения, табакокурение. Пневмосклероз характеризуется избыточным разрастанием волокнистой соединительной ткани на месте поврежденных паренхиматозных элементов, капилляров и эластических волокон.

Нарушение сурфактантной системы легких. В норме внутренняя поверхность альвеол как пленкой покрыта сурфактантами — поверхностно-активными веществами, основную массу которых составляют липопротеиды. К сурфактантной системе легких относятся клетки альвеолярного эпителия II типа, принимающие участие в синтезе фосфолипидов и белковой части сурфактантов, депонировании готового материала, а также макрофаги, с помощью которых отработанный сурфактант удаляется с поверхности альвеол. Вследствие высокой поверхностной активности сурфактантов поверхностное натяжение в легких приближается к нулю, что предотвращает трансудацию жидкости в просвет альвеол из капилляров и защищает альвеолы от спадения. Способность легких растягиваться на $2/3$ обеспечивается именно сурфактантами.

Дефицит сурфактантов обуславливает повышение поверхностного натяжения альвеол, вследствие чего повышается сопротивление легких растяжению. Он может возникнуть в случае нарушения их синтеза, ускоренного удаления с поверхности альвеол или разрушения. Например, у новорожденных (чаще недоношенных) при так называемой болезни гиалиновых мембран выработка сурфактантов резко уменьшается. Вместе с тем происходит частичное разрушение альвеол и скопление в их просвете бесструктурного вещества (гиалиновых мембран), в котором наблюдаются остатки клеток эпителия, крови. Эта болезнь обуславливает асфиксию и смерть ребенка.

Содержание сурфактантов может уменьшаться в результате гипоксии, ацидоза, воспаления легких и нарушения кровообращения в них, аспирации рвотных масс и других жидкостей, при искусственном кровообращении, промывании лег-

ких. Сурфактант легко разрушается под влиянием высоких концентраций кислорода, поэтому использование чистого кислорода для лечения дыхательной недостаточности может иногда обусловить ее усиление.

Ателектаз легких — патологический процесс, при котором прекращается альвеолярная вентиляция и они спадаются вследствие рассасывания в них воздуха. К ателектазу, как правило, приводит нарушение проходимости бронха, что сопровождается спадением легочной ткани дистальнее места закупорки (*обтурационный ателектаз*), а также сдавливание легочной ткани извне экссудатом, опухолью и др. (*компрессионный ателектаз*). В развитии ателектаза большое значение может иметь уменьшение содержания сурфактантов.

Следует отметить, что при обструкции, которая возникает, например, вследствие воспалительных процессов в дыхательных путях (обструктивный бронхит) и вызывает обтурацию бронхов, развитию множественных ателектазов препятствует коллатеральная вентиляция через межальвеолярные анастомозы (поры Кона). Их роль в обеспечении газообмена незначительна, но они имеют важное значение в поддержании стабильности просвета альвеол.

Опухоли и кисты легких также приводят к уменьшению растяжимости легких и возникновению легочной рестриктивной вентиляционной дыхательной недостаточности.

Изменение показателей внешнего дыхания при обструктивных и рестриктивных процессах

Обструктивные и рестриктивные процессы в легких вызывают гиповентиляцию альвеол.

Одним из важнейших показателей, характеризующих вентиляционную способность легких, является объемная скорость воздушного потока. Она определяется при форсированном выдохе, который осуществляется после максимального вдоха, — так называемая форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и израсходованное на это время. При определении объемной скорости воздушного потока важно учитывать количество воздуха, выдыхаемого в первую секунду, — объем форсированного выдоха в 1 с (ОФВ₁). Здоровые люди в первую секунду выдыхают по меньшей мере 70 % ФЖЕЛ.

На рис. 61 представлена спирограмма здорового человека и больных с обструктивными и рестриктивными процессами в легких. Если паренхима легких в норме, но сужены воздухоносные пути, то ФЖЕЛ может сохраняться нормальной, тем не менее объемная скорость воздушного потока уменьшается, особенно в 1 с. При рестриктивных процессах легкие становятся более жесткими и плохо расправляются, но функция воздухопроводящих путей преимущественно не нарушается, поэтому скорость воздушного потока не изменяется. И хотя ФЖЕЛ и ОФВ₁ уменьшаются, их соотношение остается нормальным.

Обструктивные и рестриктивные процессы сопровождаются повышенной работой дыхательных мышц, увеличением энергетических затрат на дыхание, так называемой кислородной цены дыхания, т. е. увеличением процента молекулярного кислорода, который используется дыхательными мышцами при образовании АТФ.

Длительная перегрузка дыхательных мышц может обусловить их утомление и усугубление дыхательной недостаточности.

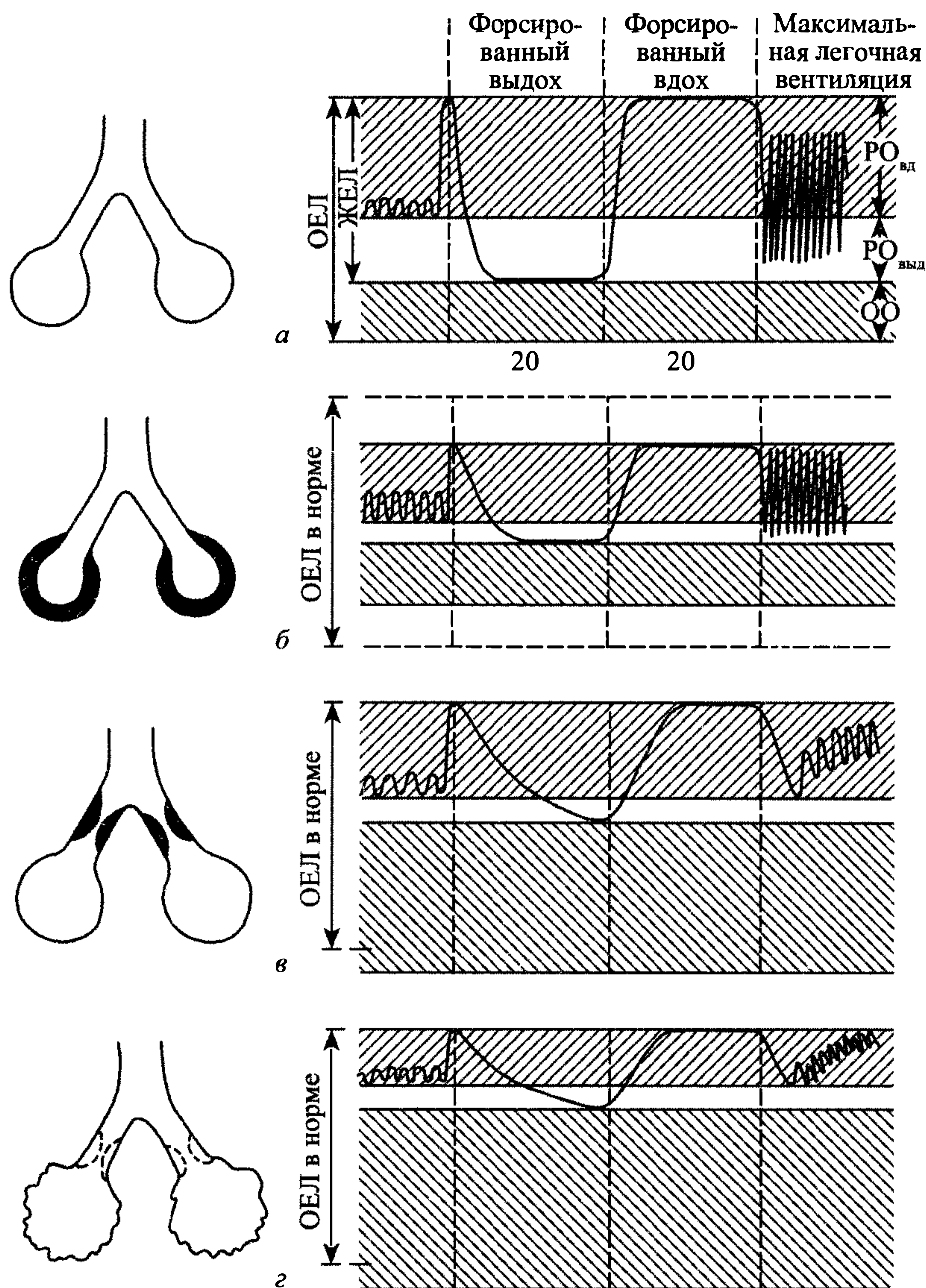


Рис. 61. Спирограмма здорового человека (а), больного пневмосклерозом (б), бронхиальной астмой (в) и эмфиземой легких (г):

ОЕЛ — общая емкость легких; ЖЕЛ — жизненная емкость легких; $PO_{вд}$ — резервный объем вдоха; $PO_{выд}$ — резервный объем выдоха; ОО — остаточный объем

НАРУШЕНИЕ ДИФФУЗИИ ГАЗОВ В ЛЕГКИХ

Движение газов через альвеолокапиллярную мембрану происходит посредством диффузии и зависит, согласно закону Фика, от способности мембраны к диффузии и разницы парциального давления газов с обеих сторон мембраны. Способность мембраны к диффузии состоит из нескольких компонентов — раствори-

мости газа в тканях (прежде всего в липидах и воде), площади поверхности мембраны, ее толщины, молекулярной массы газа и коэффициента диффузии.

Поскольку диффузия газов происходит из альвеол в движущуюся кровь и кислород соединяется с гемоглобином крови, способность легких к диффузии зависит также от объема капиллярной крови и скорости реакции кислорода с гемоглобином. Исходя из этого, ухудшение диффузии газов в легких можно связать со следующими факторами: 1) уменьшением площади альвеолокапиллярной мембраны; 2) утолщением альвеолокапиллярной мембраны; 3) уменьшением трансмембранного градиента парциального давления газа в системе альвеола—кровь, которое наблюдается при всех патологических процессах, характеризующихся ухудшением альвеолярной вентиляции и/или уменьшением объема капиллярной крови в легких; 4) замедлением скорости реакции кислорода с гемоглобином и кислородной емкости крови, наблюдающихся при анемии, инактивации гемоглобина; 5) уменьшением объема капиллярной крови в легких (при эмфиземе легких, пороке сердца, пневмонии и др.); 6) уменьшением экспозиции контакта эритроцитов с альвеолярным воздухом.

Диффузионная поверхность может уменьшаться в результате резекции части легкого или удаления целого легкого, гибели части альвеол при хронических воспалительных процессах, туберкулезе, прекращении вентиляции определенного участка легкого (ателектаз) и т. д.

Патологические процессы в легких могут сопровождаться утолщением стенок альвеол и капилляров, увеличением количества соединительной ткани между ними, а также жидкости в альвеолах и интерстиции легких. Это приводит к ухудшению диффузии газов в легких — возникает *альвеолокапиллярная блокада* (рис. 62).

Альвеолокапиллярную блокаду могут вызывать такие диффузные поражения легких, как саркоидоз, пневмокониоз различной этиологии, пневмосклероз, склеродермия, эмфизема, пневмония.

Важную роль в развитии альвеолокапиллярной блокады играет отек легких. Он возникает в том случае, если жидкость фильтруется через легочное микроциркуляторное русло быстрее, чем удаляется с помощью лимфатических сосудов. Вначале жидкость скапливается в интерстициальном пространстве между эндотелием капилляров и альвеолярным эпителием (интерстициальный отек). Большая часть этой жидкости перемещается в интерстициальное пространство под плеврой и возле бронхов, что препятствует выходу жидкости в альвеолы. Однако если резервные возможности лимфатической системы легких и другие защитные факторы исчерпываются, жидкость попадает в воздушное пространство альвеол (альвеолярный отек), вызывая нарушение газообмена.

Причинами отека легких могут быть гемодинамические факторы, обуславливающие повышение давления в капиллярах до 3,3—4 кПа

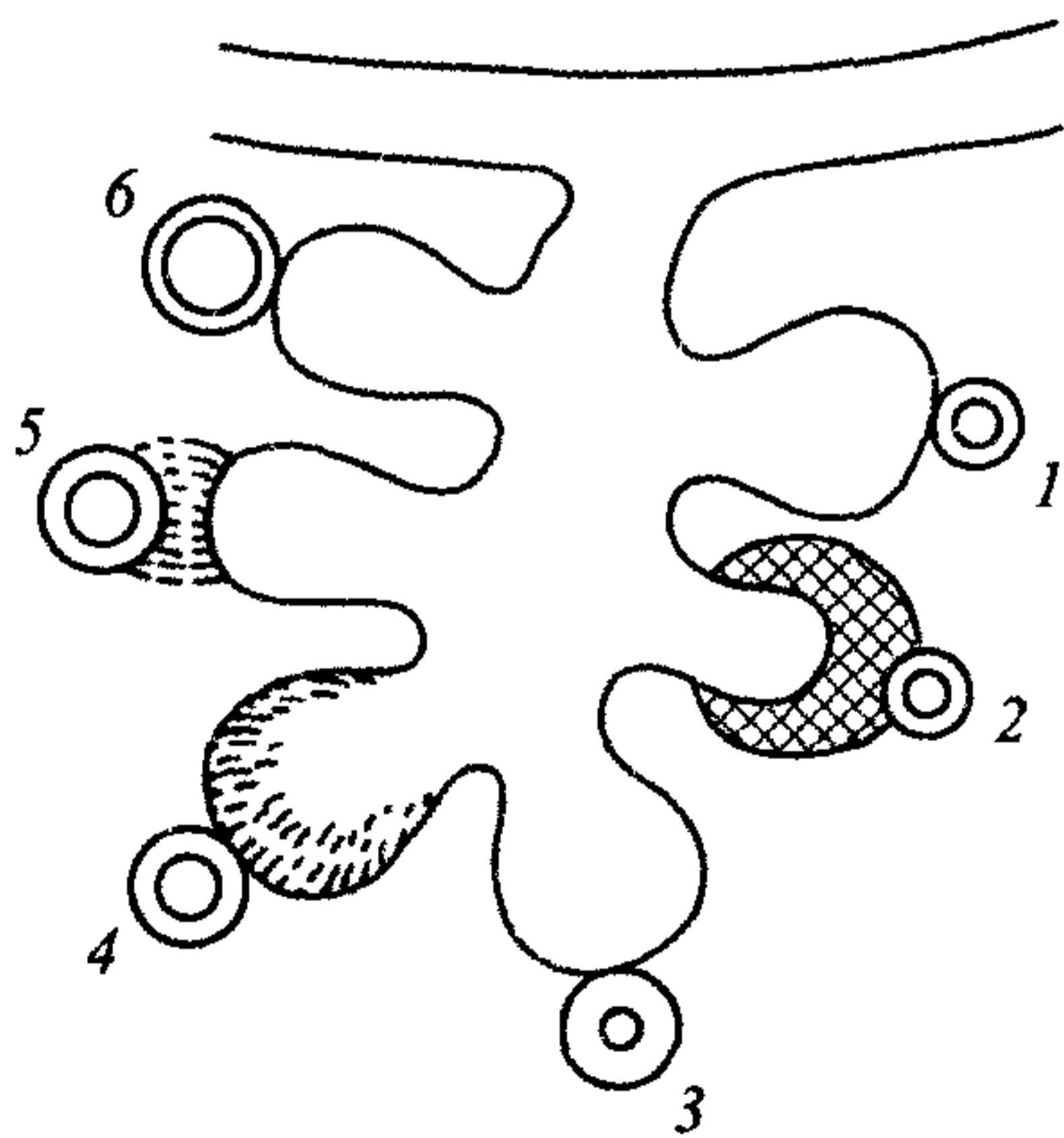


Рис. 62. Причины нарушения диффузии:

1 — нормальное соотношение капилляров и альвеол; 2 — утолщение стенки альвеол; 3 — утолщение стенки капилляров; 4 — внутриальвеолярный отек; 5 — интерстициальный отек; 6 — расширение капилляров

(25—30 мм рт. ст). Это наблюдается при левожелудочковой сердечной недостаточности, некоторых врожденных или приобретенных пороках сердца, например, при стенозе левого предсердно-желудочкового отверстия.

Среди других причин отека легких следует отметить повреждение эндотелия легочных микрососудов, что способствует повышению их проницаемости для белков. Этот механизм является основой респираторного дистресс-синдрома взрослых. Повышение проницаемости капилляров легких может наблюдаться при вдыхании токсических веществ, в том числе и высоких концентраций кислорода; при синдроме системного воспалительного ответа, когда вследствие воспалительного процесса, сепсиса в крови накапливаются БАВ (медиаторы воспаления); при бактериальной и вирусной пневмонии; при быстром снижении атмосферного давления в результате перерастяжения легких и острой гипоксии; при эмболии легочных сосудов, в частности жировой эмболии, которая может возникать после перелома трубчатых костей. Развитие респираторного дистресс-синдрома также может угрожать реципиентам легочного трансплантата.

В нормальных условиях в состоянии покоя время прохождения эритроцитов через капилляр составляет приблизительно 0,75 с. Будет ли этого достаточно для нормальной оксигенации крови, зависит от факторов, определяющих диффузионную способность мембраны.

У здорового человека равновесие альвеолярного и капиллярного pO_2 наступает не позднее, чем эритроцит преодолет 1/3 длины капилляра. В случае патологии легких и умеренного нарушения их способности к диффузии такое равновесие наступает позже, но еще в пределах капилляра. При тяжелой патологии времени для достижения равновесия может не хватить, и pO_2 в конце капилляра может оставаться ниже, чем в альвеолах.

Следует отметить, что патологические процессы в легких, затрудняющие диффузию газов, вызывают нарушение прежде всего диффузии кислорода, поскольку углекислый газ диффундирует в 20—25 раз легче. В зависимости от того, как изменяется газовый состав артериальной крови, выделяют два вида дыхательной недостаточности — гипоксемическую и гиперкапническую.

Гиперкапническая дыхательная недостаточность характеризуется увеличением напряжения углекислого газа в артериальной крови свыше 6 кПа (45 мм рт. ст.) и возникает при уменьшении альвеолярной вентиляции, приводящей к накоплению CO_2 в альвеолярном воздухе и, соответственно, в крови.

При *гипоксемической дыхательной недостаточности* напряжение кислорода в артериальной крови составляет менее 7,33 кПа (55 мм рт. ст). Причем больной в это время должен дышать кислородно-воздушной смесью, содержащей более 60 % кислорода. Основой гипоксемической недостаточности является повреждение паренхимы легких и нарушение вследствие этого диффузии кислорода через альвеолокапиллярную мембрану.

УМЕНЬШЕНИЕ ОБЩЕГО КРОВОТОКА В ЛЕГКИХ

В норме величина общего кровотока в легких соответствует МОС и составляет 4,5—5 л/мин. Уменьшение перфузии легких могут обусловить следующие патологические состояния: 1) нарушение сократительной способности правого желудочка (инфаркт миокарда, миокардит, кардиосклероз, экссудативный перикардит и др.); 2)

нарушение сократительной способности левого желудочка, которое служит причиной развития застойных явлений в легких; 3) некоторые врожденные и приобретенные пороки сердца (стеноз или атрезия легочного ствола, стеноз правого предсердно-желудочкового отверстия, атрезия правого предсердно-желудочкового клапана); 4) сосудистая недостаточность (шок, коллапс); 5) эмболия легочной артерии.

Во всех перечисленных случаях кровотоков в легких замедляется, уменьшается орошение кровью легочных альвеол. Вместе с тем альвеолярная вентиляция преобладает над перфузией, которая обуславливает, как правило, достаточное насыщение кислородом крови, оттекающей от легких, и уменьшение в ней содержания углекислого газа (гипокапния). Однако поскольку МОС в этих условиях уменьшается (до 2—4 л/мин) и замедляется движение крови в сосудах большого круга кровообращения, ткани испытывают кислородное голодание, а в крови определяются дефицит кислорода и избыток углекислого газа.

НАРУШЕНИЕ ОБЩЕГО И РЕГИОНАРНОГО ВЕНТИЛЯЦИОННО-ПЕРФУЗИОННОГО СООТНОШЕНИЯ В ЛЕГКИХ

Для нормального газообмена в легких очень важно правильное соотношение вентиляции и перфузии. В состоянии покоя у здорового человека эффективная альвеолярная вентиляция (АВ) составляет 4,0—5,0, МОС — около 5 л, а соотношение АВ/МОС — 0,8—1,0. Такое соотношение обеспечивает нормальный газовый состав крови, оттекающей от альвеол. В тех случаях, когда вентиляция преобладает над перфузией (АВ/МОС > 1,0), из крови удаляется большее, чем обычно, количество углекислого газа и развивается *гипокапния*. Если вентиляция отстает от интенсивности кровотока (АВ/МОС < 0,8), в альвеолярном воздухе повышается $p\text{CO}_2$ и снижается $p\text{O}_2$, что вызывает *гипоксемию* и *гиперкапнию*.

Для того чтобы газообмен в легких протекал нормально, оптимальное соотношение вентиляции альвеол и их кровоснабжения должно поддерживаться во всех альвеолах. Это означает, что вдыхаемый воздух и, соответственно, кровотоки должны равномерно распределяться по всем легочным альвеолам. Однако полностью данное условие не выполняется даже в норме; у здорового человека наблюдаются отклонения в распределении как вентиляции, так и перфузии альвеол в различных участках легких: показатели вентиляции и перфузии в нижних отделах легких выше, чем в верхних; кроме того, в верхних отделах вентиляция превышает перфузию, а в нижних — перфузия преобладает над вентиляцией.

При болезнях легких к физиологической неравномерности вентиляции и перфузии может присоединиться и патологическая. Например, при пневмонии, эмфиземе, ателектазе или пневмосклерозе в результате вовлечения в патологический процесс кровеносных сосудов кровотоки в альвеолярных капиллярах в одних участках легкого резко снижаются, а в других — усиливаются. Изменения эластичности легких или нарушения прохождения воздуха по дыхательным путям, наблюдаемые при этом, в разных участках легких могут быть выражены в различной степени, что служит причиной неравномерной альвеолярной вентиляции. Кроме того, значительные нарушения газообмена могут возникать и вследствие того, что в хорошо вентилируемых альвеолах кровотоки могут быть слабыми, а альвеолы, интенсивно снабжаемые кровью, могут плохо вентилироваться. Общая альвео-

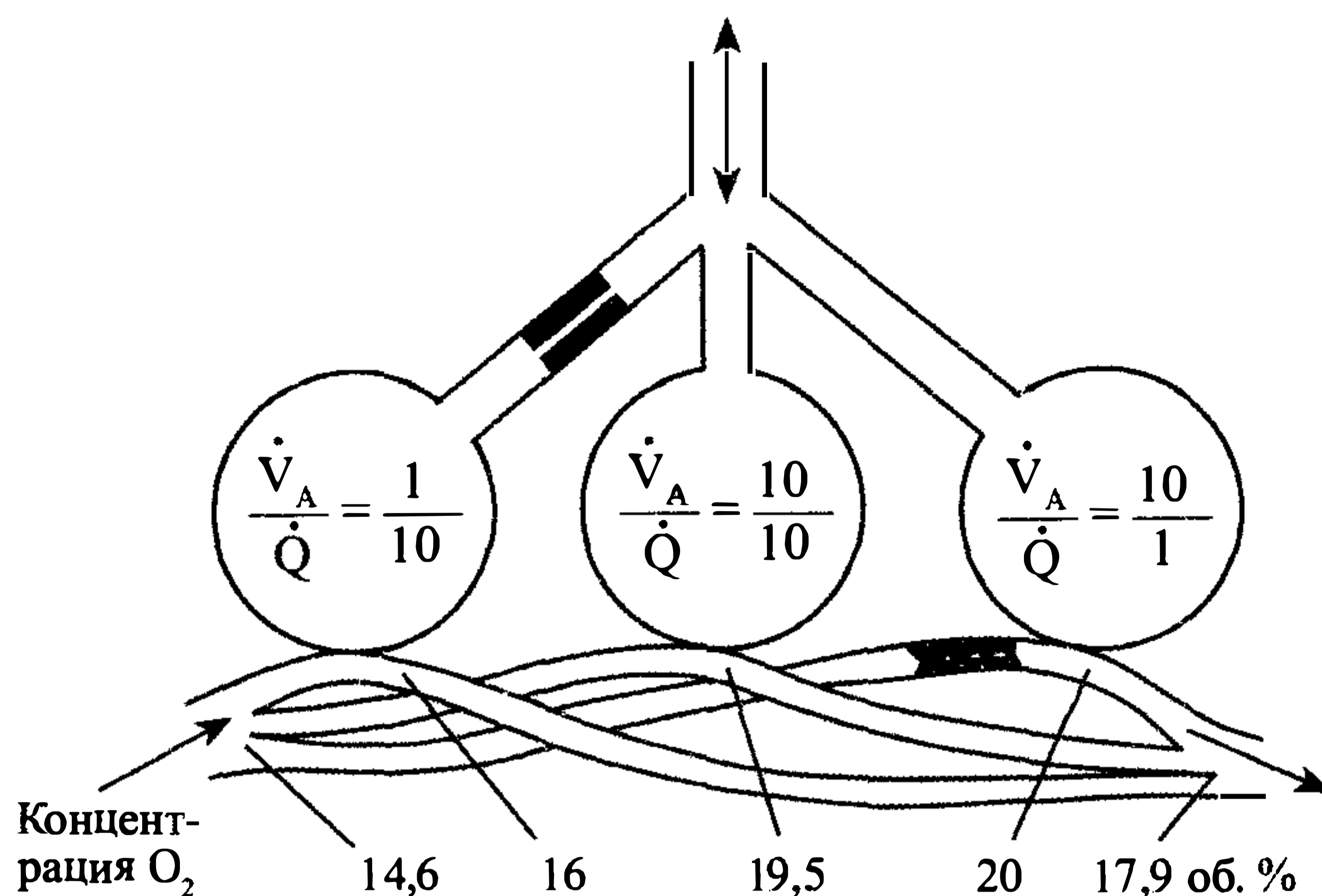


Рис. 63. Возможные регионарные вентиляционно-перфузионные взаимосвязи в легких и их влияние на оксигенацию крови (по С. West, 1988):

V_A — альвеолярная вентиляция; Q — количество крови, протекающей через легочные сосуды за 1 мин

лярная вентиляция и общий кровоток в легких при этом существенным образом не изменяются. На рис. 63 показано, насколько существенно может изменяться вентиляционно-перфузионное соотношение в подобных случаях. Видно также, что высокое вентиляционно-перфузионное соотношение лишь немного увеличивает оксигенацию крови, тогда как низкое — обуславливает значительное ее уменьшение, что приводит к снижению концентрации кислорода в оттекающей от определенного участка легкого крови.

Следует отметить, что в легких существуют механизмы, способные поддерживать необходимое соотношение вентиляции и перфузии альвеол в случае его отклонения от нормальной величины. Так, при обструкции отдельных бронхов или бронхиол ухудшается вентиляция определенной части альвеол и содержание кислорода в альвеолярном воздухе уменьшается. Известно, что неисчерченные мышцы легочных артерий содержат O_2 -чувствительные K^+ -каналы. Уменьшение поступления в них кислорода приводит к закрытию K^+ -каналов и деполяризации мембраны мышечных клеток, что обуславливает поступление в клетки Ca^{2+} и их сокращение. Поэтому недостаток кислорода вызывает спазм неисчерченных мышц сосудов малого круга кровообращения (гипоксическая вазоконстрикция), вследствие чего приток крови к гиповентилируемым участкам легкого уменьшается. Кроме того, накопление углекислого газа приводит к увеличению концентрации H^+ , что также обуславливает вазоконстрикцию в легких (в отличие от других органов, в которых этот процесс способствует вазодилатации). С другой стороны, ухудшение кровоснабжения отдельных участков легкого служит причиной снижения pCO_2 в альвеолах, что вызывает спазм неисчерченных мышц бронхов и бронхиол и, как следствие, уменьшение вентиляции недостаточно перфузируемых альвеол. Все это способствует поддержанию нормального вентиляционно-перфузионного соотношения в отдельных участках легких.

ВЛИЯНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ОРГАНИЗМ

Дыхательная недостаточность является одной из причин развития гипоксии и ацидоза. Тем не менее при многих расстройствах системы внешнего дыхания, когда нарушаются процессы вентиляции, диффузии и перфузии, в состоянии покоя дыхательная недостаточность может отсутствовать, поскольку поддерживается нормальный газовый состав крови. Это связано, во-первых, с наличием в легких такого количества функциональных элементов (альвеол и капилляров), которое во много раз превышает потребность в газообмене организма в состоянии покоя. Во-вторых, совершенная система регуляции внешнего дыхания реагирует на наименьшие колебания напряжения кислорода и углекислого газа в крови и в случае потребности усиливает работу дыхательных мышц, изменяя глубину и частоту дыхания. Соответственно дыханию изменяется и кровообращение. Все это способствует поддержанию постоянства газового состава крови в состоянии покоя при патологии органов дыхания. Однако в данных условиях компенсация достигается за счет мобилизации резервов дыхательной системы, поэтому признаки дыхательной недостаточности обязательно проявятся при физической нагрузке, поскольку резервные возможности внешнего дыхания у больного человека будут исчерпаны раньше, чем у здорового.

Нарушение процессов вентиляции, диффузии или перфузии обуславливают усиление работы дыхательных мышц в состоянии покоя, увеличение нагрузки на систему кровообращения, интенсификацию обмена веществ. Потребность организма в кислороде постоянно возрастает. В конце концов наступает такой момент, когда и в состоянии покоя поддержание нормального газового состава крови становится невозможным. Тогда ведущими звеньями в развитии дальнейших нарушений становятся гипоксия, гиперкапния и газовый ацидоз.

Если дыхательная недостаточность возникает остро или подостро и достигает такой степени, что в кровь перестает поступать кислород, а из крови не выводится углекислый газ, развивается **асфиксия** (от греч. *ἀσφυξία* — отсутствие пульса, удушье). Большой частью асфиксия возникает при сдавлении дыхательных путей (удушении), закупорке их просвета (инородные тела, воспалительный отек), наличии жидкости в дыхательных путях и альвеолах (утопление, отек легких, рвотные массы), двустороннем пневмотораксе. Кроме того, к развитию асфиксии могут привести резкое угнетение дыхательного центра, нарушение проведения нервных импульсов к дыхательным мышцам, значительное ограничение подвижности грудной клетки.

В течении асфиксии выделяют три периода, которые можно наблюдать у животных в эксперименте (например, после пережатия трахеи).

Первый период характеризуется быстрым нарастанием глубины и частоты дыхания с преобладанием фазы вдоха над фазой выдоха. Наблюдаются общее возбуждение, повышение тонуса симпатической части автономной нервной системы (расширение зрачков, тахикардия, повышение артериального давления), возможны судороги.

Во *втором периоде* частота дыхания постепенно уменьшается при сохранении максимальной амплитуды дыхательных движений, усиливается фаза выдоха. Преобладает тонус парасимпатической части автономной нервной системы (зрачки суживаются, снижается артериальное давление, развивается брадикардия).

В *третьем периоде* асфиксии наблюдаются постепенное уменьшение амплитуды дыхания, его частоты и, наконец, остановка дыхания. Артериальное давление значительно снижается. После кратковременной остановки дыхания обычно появляются несколько судорожных дыхательных движений (гаспинг-дыхание), а затем дыхание прекращается окончательно.

Явления, наблюдаемые при асфиксии, вначале обусловлены накоплением в организме углекислого газа. Действуя рефлекторно и непосредственно на дыхательный центр, углекислый газ возбуждает его. Максимально возможных значений достигают глубина и частота дыхания. Кроме того, дыхание рефлекторно стимулируется снижением в крови напряжения молекулярного кислорода. По мере увеличения в крови содержания углекислого газа повышается и артериальное давление. Эксперименты с вдыханием газовых смесей, содержащих 10—20 % углекислого газа, показали, что это повышение обусловлено, во-первых, рефлекторным влиянием хеморецепторов на сосудодвигательный центр, во-вторых — усиленным выбросом адреналина в кровь, в-третьих — увеличением МОС вследствие повышения венозного тонуса и увеличения притока крови во время усиленного дыхания.

При дальнейшем повышении концентрации углекислого газа в крови начинает проявляться его наркотическое действие, рН крови снижается до 6,8—6,5. Усиливается гипоксемия и, соответственно, гипоксия головного мозга. Это вызывает угнетение дыхания, снижение артериального давления. Как следствие, наступают паралич дыхания и остановка сердца.

Одышка (диспноэ). При дыхательной недостаточности и некоторых других патологических процессах у человека может возникнуть чувство нехватки воздуха и связанная с ним потребность усилить дыхание. Это явление имеет название одышки, или диспноэ. Ощущая недостаток воздуха, человек не только непроизвольно, но и сознательно повышает активность дыхательных движений, стараясь устранить это чувство, наличие которого и служит наиболее существенным отличием одышки от других видов нарушения дыхания (гиперпноэ, тахипноэ и др.). Поэтому в бессознательном состоянии одышка отсутствует.

У здорового человека одышка может возникнуть при выполнении тяжелой физической работы, если она требует значительных усилий на пределе физических возможностей.

В патологических условиях одышку могут вызвать: недостаточная оксигенация крови в легких (снижение парциального давления молекулярного кислорода во вдыхаемом воздухе, нарушение альвеолярной вентиляции, диффузии газов и кровообращения в легких); нарушение транспорта газов кровью (анемия, инактивация гемоглобина, недостаточность кровообращения); ограничение движений грудной клетки и диафрагмы; ацидоз; повышение обмена веществ; функциональные и органические поражения ЦНС (сильный эмоциональный стресс, истерия, энцефалит, нарушение мозгового кровообращения и т. п.).

В эксперименте чувство нехватки воздуха у здорового человека возникает при длительной произвольной задержке дыхания. Вероятно, это чувство и связанное с ним непреодолимое желание сделать вдох обусловлены сильным возбуждением инспираторных нейронов, которые рефлекторно стимулируются сниженным содержанием молекулярного кислорода в крови, а также рефлекторным и прямым

влиянием высокой концентрации углекислого газа. Сделав один-два вдоха, человек чувствует облегчение, поскольку напряжение газов в крови нормализуется и дыхательный центр снова возбуждается обычными по силе раздражителями.

Одышку у человека можно вызвать и с помощью вдыхания смеси газов с высокой концентрацией углекислого газа. В этом случае чувство нехватки воздуха также обусловлено интенсивным возбуждением дыхательного центра, но усиление дыхательных движений не дает облегчения, поскольку влияние возбуждающих стимулов на дыхательные нейроны является постоянным и не уменьшается в конце вдоха.

Очевидно, возникновение одышки при патологических процессах также связано с чрезмерной стимуляцией инспираторных нейронов. Возбуждение от них распространяется не только на периферию, к дыхательным мышцам, но и в вышеразположенные отделы ЦНС, где, вероятно, и формируется специфическое чувство.

В развитии одышки принимают участие многочисленные факторы. Она возникает, если возбуждающие вдох факторы преобладают над тормозящими, или если чувствительность к ним дыхательного центра повышена. Среди важнейших из этих факторов выделяют:

1) возбуждение стимулирующих центр вдоха рецепторов, которые активируются в случае уменьшения объема легочных альвеол (один из рефлексов Геринга—Брейера — рефлекс на спадение легких). При некоторых видах патологии может возникнуть постоянная импульсация из этих рецепторов. Например, вследствие застойных явлений в легких (сердечная недостаточность, пневмония) переполненные кровью сосуды, которые окружают альвеолы, сдавливают их, емкость альвеол уменьшается, что вызывает возбуждение рецепторов спадения. Поскольку растяжимость гиперемированных участков легкого значительно снижена, активность рецепторов, возбуждающих вдох, не снижается даже при сильном вдохе. Во всех этих случаях другой рефлекс Геринга—Брайера — инспираторно-тормозной — оказывается менее эффективным, поскольку легочные альвеолы не растягиваются в достаточной степени;

2) возбуждение рецепторов интерстициальной ткани легких (J-рецепторов). Патологические процессы, обусловленные застойными явлениями в легких и развитием интерстициального отека (пневмония, сердечная недостаточность), могут служить причиной длительного возбуждения J-рецепторов и усиления стимуляции дыхательных нейронов;

3) возбуждение ирритантных рецепторов, расположенных в эпителии и субэпителиальном слое всех воздухоносных путей. При раздражении ирритантных рецепторов трахеи возникает кашель, а если раздражаются рецепторы бронхов, повышается инспираторная активность, которая может вызвать одышку. Значительное возбуждение ирритантных рецепторов наблюдается при бронхите, пневмонии, бронхиальной астме, пневмотораксе, ателектазе, застое крови в малом круге кровообращения;

4) рефлекс с барорецепторов аорты и сонной пазухи. Эти рефлексы вовлекаются в патогенез одышки в связи с кровопотерей, шоком, коллапсом. Артериальное давление 70 мм рт. ст. (9,1 кПа) и ниже вызывает резкое уменьшение потока импульсов, которые в норме оказывают тормозное действие на инспираторную активность;

5) рефлексы с хеморецепторов аорты и сонной пазухи. Снижение в крови pO_2 , повышение pCO_2 или же возрастание концентрации ионов водорода усиливают возбуждение рецепторов, расположенных в аортальном тельце и каротидных клубочках, что повышает активность центра вдоха. Этот механизм играет важную роль в развитии одышки при ацидозе, дыхательной недостаточности, анемии, недостаточности кровообращения и др.;

6) стимуляция нейронов продолговатого мозга, чувствительных к углекислому газу, сильное возбуждение которых при гиперкапнии служит причиной интенсивной стимуляции дыхательного центра;

7) рефлексы с дыхательных мышц. Чувство нехватки воздуха может возникнуть вследствие чрезмерной нагрузки на межреберные мышцы и сильного возбуждения мышечных рецепторов растяжения, импульсы от которых поступают в высшие отделы ЦНС. Этот механизм действует при выполнении тяжелой физической работы, требующей значительного напряжения инспираторных мышц для обеспечения соответствующей вентиляции, а также в случае уменьшения способности легких к растяжению, сужения верхних дыхательных путей. В эксперименте такая одышка возникает у исследуемых во время дыхания через маску или в плотно прилегающей одежде, которая ограничивает движения грудной клетки;

8) стимуляция дыхательного центра продуктами собственного метаболизма. Речь идет о накоплении углекислого газа, кислых продуктов обмена и снижении парциального давления кислорода непосредственно в нервных центрах вследствие нарушения мозгового кровообращения (спазм или тромбоз сосудов головного мозга, отек мозга, коллапс).

Дыхание при одышке, как правило, частое и глубокое. Усиливается как вдох, так и выдох; последний носит активный характер и осуществляется при участии экспираторных мышц. Однако в некоторых случаях может преимущественно усиливаться либо вдох, либо выдох, и тогда речь идет об *инспираторной* (усиленный вдох) или *экспираторной* (усиленный выдох) *одышке*. Инспираторная одышка наблюдается, например, в первой стадии асфиксии, при возбуждении ЦНС (стресс, истерия), физической нагрузке у больных с недостаточностью кровообращения, при пневмотораксе. Экспираторная одышка развивается преимущественно у больных бронхиальной астмой, эмфиземой, когда при выдохе повышается сопротивление потоку воздуха в нижних дыхательных путях.

При наличии препятствия прохождению воздуха в верхних дыхательных путях возникает стенотическое дыхание.

НАРУШЕНИЕ НЕРЕСПИРАТОРНЫХ ФУНКЦИЙ ЛЕГКИХ

В легких осуществляется не только газообмен между кровью и воздухом; им свойственны и другие, нереспираторные функции, которые могут нарушаться при различных патологических процессах (воспаление, отек, эмфизема, склероз и др.).

Защитная функция. Поверхность легких, контактирующая с окружающей средой, которая в современных условиях становится все агрессивнее, имеет наибольшую в организме суммарную площадь — 50—100 м². В легких задерживаются механические частички (приблизительно 90 % частичек диаметром более 2 мкм),

вредные токсические продукты, поступающие с воздухом при вдохе. Осевшие частички удаляются со стенок бронхов восходящим током слизи (мукоцилиарный транспорт). Слизь продвигается вверх со скоростью около 20 мм/мин благодаря ритмичным движениям многочисленных тонких ресничек эпителия. Частички, попадающие в альвеолы, большей частью поглощаются макрофагами, которые в дальнейшем покидают легкие с кровью и лимфой.

Фильтрационная функция. Легкие способны очищать кровь от некоторых механических примесей — капель жира, мелких тромбов, бактерий и др. Все это задерживается в легких, подвергается деструкции и различным преобразованиям.

Экскреторная функция легких проявляется в выведении некоторых летучих метаболитов (например, ацетона и т. д.) или экзогенных веществ (алкоголя, бензола), что имеет значение при интоксикации.

Также важна и **всасывающая функция легких**. Многие жир- и водорастворимые вещества, преимущественно летучие, аэрозоли способны с большой скоростью всасываться легкими. На этом свойстве основывается ингаляционный путь введения некоторых лекарственных средств.

Метаболическая функция. Легкие играют важную роль в обмене белков, жиров и углеводов. Они богаты липолитическими и протеолитическими ферментами и по интенсивности жирового обмена подобны печени. Легкие регулируют уровень липидов в артериальной крови, поскольку в них задерживается и вовлекается в метаболизм часть хиломикронов, поступающих из кишечника по лимфатическим сосудам. В легких синтезируются жирные кислоты и фосфолипиды, в частности дипальмитоиллецитин, входящий в состав сурфактантов. Важную роль играет также синтез белков, поскольку структурной основой легких являются коллаген и эластин. Нарушение синтеза, усиленный распад или гиперпродукция этих белков могут привести к развитию эмфиземы и пневмосклероза. Большое значение имеет также углеводный обмен, особенно образование гликозаминогликанов, входящих в состав бронхиальной слизи.

В легких происходит обмен многих веществ, влияющих на сосуды. Ведь через легкие проходит вся кровь и именно в них сосредоточена значительная часть всех сосудистых эндотелиальных клеток организма. Многие вазоактивные вещества полностью или частично теряют активность при прохождении по сосудам легких (например, брадикинин может инактивироваться на 80 %). Легкие являются главным органом, который освобождает кровь от серотонина посредством его захвата и депонирования. При этом серотонин частично поступает в тромбоциты и в случае развития анафилаксии высвобождается. Здесь есть также ферменты, инактивирующие ПГЕ₁, ПГЕ₂ и ПГF_{2α}, происходит частичный (до 30 %) захват норадреналина и гистамина. Альвеолярный эпителий имеет особую группу рецепторов, которые активируются протеиназами, например, тромбином или трипсином. Под действием протеиназ частично перевариваются лиганды, соединенные с этими рецепторами, что обуславливает их активацию. В случае активации данных рецепторов высвобождается ПГЕ₂, который повышает резистентность эпителиальных клеток к патогенным факторам.

В легочных сосудах ангиотензин I под влиянием АПФ превращается в ангиотензин II. Легкие играют важную роль в поддержании фибринолитической и противосвертывающей активности крови. В интерстициальной ткани легких имеется большое количество тучных клеток, содержащих гепарин. Легкие принимают

участие в детоксикации некоторых лекарственных средств (аминазина, сульфаниламидных препаратов и др.).

Также известна роль легких в **терморегуляции**. При низкой температуре вдыхаемого воздуха в легких активируются процессы биологического окисления (в частности, β -окисление липидов) и усиливается теплопродукция. Наряду с этим замедляется капиллярный кровоток в малом круге кровообращения и уменьшается теплоотдача через легкие.

Наконец следует отметить, что легкие являются **резервуаром крови** благодаря способности сосудов малого круга кровообращения изменять свою емкость даже при незначительном изменении давления в них.

Легкие играют определенную роль в **поддержании водного баланса**, поскольку с выдыхаемым воздухом удаляется из организма и вода.

Нарушение всех этих важных для организма функций легких может способствовать развитию различных патологических процессов.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Основной функцией пищеварительной системы является *“пищеварение — совокупность процессов, которые обеспечивают механическое измельчение и химическое (главным образом ферментативное — гидролитическое) расщепление пищевых веществ на компоненты, лишенные видовой специфичности и пригодные к всасыванию и участию в обмене веществ”* (А.М. Уголёв).

Основное у высших организмов внеклеточное пищеварение в зависимости от локализации пищеварительного процесса подразделяют на полостное (дистантное) и мембранное (контактное, пристеночное). Главными процессами, обеспечивающими пищеварение, являются аппетит, механическая обработка, перемешивание и продвижение пищи (моторика), секреция пищеварительных соков, ферментативное расщепление пищи (переваривание), абсорбция (всасывание) нутриентов, инкреция гормонов и экскреция с калом токсических веществ. Между названными процессами и различными отделами пищеварительной системы существуют взаимосвязь и этапность в работе, обеспечивающие высокие компенсаторные возможности данной системы в условиях патологии. Однако когда эти компенсаторные возможности исчерпываются, возникает *недостаточность пищеварения — состояние, при котором пищеварительная система не обеспечивает адекватные потребностям организма переваривание, всасывание и усвоение питательных веществ (нутриентов)*. Основным следствием недостаточности пищеварения является развитие голодания (главным образом неполного) различной степени.

Ведущими синдромами, сопровождающими недостаточность пищеварения, могут быть: нарушение аппетита, боль, мальабсорбция, диспепсия, обезвоживание, нарушение кислотно-основного состояния, интоксикация.

НАРУШЕНИЕ АППЕТИТА

Соответствие энергетических и пластических потребностей и поступления питательных веществ в организм поддерживается чувствами голода и жажды и может изменяться при нарушении аппетита.

Чувство голода зависит от степени наполнения желудка и состава крови (гипогликемия). Его стимулируют грелин — гормон энтероцитов дна желудка, мотилин, секретируемый в двенадцатиперстной кишке, гипоталамические гормоны — нейропептид Y, орексин, МКГ и др. Тормозят аппетит наполнение (растяжение) желудка и его гормон обестатин, гормоны кишечника холецистокинин, пептид YY, глюкагоноподобный пептид 1-го типа (ГПП-1), нейротензин, панк-

реатический полипептид, соматостатин, бомбезин, серотонин, гормоны поджелудочной железы инсулин и амилин, гормоны жировой ткани лептин и кахексин, гормоны гипоталамуса ПОМК, МСГ, ГПП-1 и другие гормоны.

Снижение аппетита — *анорексия* — наблюдается при болезнях органов пищеварения, эндокринной системы, лихорадке, инфекционных болезнях и интоксикациях, злокачественных опухолях, авитаминозах, обезвоживании и хронической усталости. Нервно-психическая анорексия имеет социально-психологическую основу. Повышение аппетита — *гиперорексия*, или булимия, — возникает при поражении ЦНС (психические болезни, энцефалит, опухоли) и эндокринной системы (сахарный диабет, гиперинсулинизм, гипертиреоз). В эксперименте анорексию воссоздают посредством разрушения латеральных, а булимию — вентромедиальных ядер гипоталамуса (см. главу VIII “Нарушение жирового обмена”).

НАРУШЕНИЕ ПИЩЕВАРЕНИЯ В ПОЛОСТИ РТА

К основным видам нарушения пищеварения в полости рта относятся: 1) нарушение измельчения пищи (жевание); 2) нарушение слюноотделения; 3) нарушение глотания.

Нарушение жевания

Нарушение жевания возникает вследствие повреждения или потери зубов, расстройства функции жевательных мышц или поражения височно-нижнечелюстных суставов и воспаления слизистой оболочки полости рта. Главными причинами повреждения и потери зубов являются кариес и пародонтит.

Микрофлора, развивающаяся при кариесе зубов, пародонтите или тонзиллите, может обуславливать сенсibilизацию организма, вызывать эндокардит, гломерулонефрит и даже оральный сепсис. Источником защитных факторов полости рта служат слюна и эмигрирующие лейкоциты. Защитную функцию выполняют иммуноглобулины и ферменты слюны, которые оказывают окислительное, антибактериальное и противовирусное действие (пероксидаза, лизоцим, РНКаза, ДНКаза). Эти вещества взаимодействуют с цитокинами и защитными факторами лейкоцитов (миелопероксидаза, лизоцим, лактоферрин, катепсин G, катионные белки).

В полость рта каждую минуту мигрируют десятки тысяч лейкоцитов, преимущественно нейтрофилов. Главным местом их эмиграции является десневая борозда. Потеря зубов уменьшает эмиграцию, а воспалительные процессы (гингивит, пародонтит) — существенным образом ее повышают. Разработаны количественные методы определения интенсивности эмиграции лейкоцитов в полость рта (М.А. Ясиновский; О.И. Сукманский и др.), применяемые в клинической практике.

Кариес зубов

Кариес зубов (англ. — *dental caries*) — патологический процесс, разрушающий твердые ткани зубов (эмаль и дентин) с образованием полости. Происходит как деструкция минеральной фазы (растворение оксиапатита), так и распад органи-

ческих веществ твердых тканей (протеолиз). Кариес может осложняться пульпитом и периодонтитом. Его распространенность в некоторых регионах земного шара ранее достигала 100 %. Однако эффективная профилактика (фтористые зубные пасты, фторирование воды) и изменение питания способствовали значительному снижению заболеваемости в некоторых европейских странах за последние 15—20 лет.

Этиология. К основным этиологическим факторам кариеса относятся алиментарный и микробный. Главная причина его возникновения и распространения — нерациональное питание современного человека, употребление пищи, обработанной механически и термически, и (особенно) частое употребление сладостей. Важную этиологическую роль играют микроорганизмы зубного налета, особенно *Streptococcus mutans*, *Str. sanguis* и *Actinomyces viscosus*. Роль микробного фактора подтверждают эпидемиологические исследования и опыты на безмикробных животных (гнотобионтах), у которых не удается смоделировать кариес.

В патогенезе кариеса большое значение имеют процессы, происходящие на поверхности эмали. Слюна оказывает на эмаль зубов защитное влияние (очистительное, буферное, антибактериальное, реминерализующее). Нарушение слюноотделения способствует образованию на поверхности эмали зубного налета (бляшки), который состоит преимущественно из адгезивных полигликанов, синтезируемых из углеводов пищи. Микроорганизмы налета метаболизируют углеводы (особенно сахар) в органические кислоты (преимущественно молочную), которые деминерализуют эмаль. Растворению минеральных солей часто предшествует разрушение микроорганизмами органических элементов эмали (пластинки, оболочки призм). Продукты гидролиза белков могут выполнять роль хелаторов (комплексообразователей), которые забирают кальций из кристаллов гидроксиапатита эмали и дентина. Определенную роль в патогенезе кариеса играет нарушение эндогенных процессов на пути пульпа—твердые ткани зуба, в частности нарушение циркуляции зубной лимфы.

Разрушение зуба кариозным процессом замедляет защитная реакция — образование одонтобластами со стороны пульпы вторичного, заменимого дентина. Так, повторные травмы резцов у грызунов рефлекторно обуславливают гипертрофию слюнных желез, ускорение роста зубов (резцы у грызунов растут постоянно). Можно предположить, что подобный механизм лежит в основе защитного новообразования вторичного дентина в случае разрушения твердых тканей зуба кариозным процессом. Определенную роль в патогенезе кариеса зубов играют также наследственная предрасположенность и снижение иммунной и неспецифической резистентности организма.

В эксперименте на крысах и хомяках кариес моделируют путем добавления в рацион продуктов с высоким содержанием сахарозы (50 % и более).

Пародонтит

Пародонтит — воспалительно-дистрофический процесс, поражающий пародонт, т. е. ткани, которые окружают и фиксируют корень зуба (периодонт, альвеолярная кость и надкостница, десны). К проявлениям пародонтита относятся резорбция зубных альвеол, гноетечение из десневых карманов, расшатывание и выпадение зубов.

Пародонтит наблюдается у 30—50 % лиц старше 30 лет. В последнее время его все чаще обнаруживают у лиц молодого возраста и даже подростков.

В **этиологии** пародонтита важную роль играют:

1) эмоциональное перенапряжение и другие чрезвычайные (стрессовые) воздействия;

2) снижение общей физической (гиподинамия) и жевательной нагрузки;

3) микрофлора зубного налета и десневых карманов;

4) нерациональное питание, а особенно дефицит антиоксидантных витаминов — аскорбиновой кислоты, биофлавоноидов и токоферола (витаминов С, Р и Е).

Патогенез. Основными звеньями патогенеза пародонтита являются нервно-дистрофический фактор, нарушение эндокринной регуляции и нарушение кровоснабжения тканей пародонта, иммунный фактор и нарушение функции слюнных желез. В условиях неадекватного трофического обеспечения ткани пародонта повреждаются ферментами слюны (калликреин, РНКаза и т. д.), а также цитокинами (ИЛ-1, ФНО и др.), которые вызывают воспаление и способствуют рассасыванию кости. Развитие воспаления обусловлено активацией пероксидного окисления и усилением синтеза эйкозаноидов (простагландинов, лейкотриенов). Микрофлора и нарушение слюноотделения приводят к образованию мягкого зубного налета, а далее — зубного камня, который нарушает кровоснабжение тканей пародонта. Большое значение имеют иммунное повреждение тканей, воздействие бактериальной и лейкоцитарной коллагеназы, а также эндокринные нарушения (гипогонадизм, гипоинсулинизм, гиперпаратиреоз, гипотиреоз, снижение инкреторной функции слюнных желез).

В эксперименте пародонтит воссоздают посредством нейрогенного, эндокринного, алиментарного и иммунного влияний.

Нарушение функции слюнных желез

Слюна принимает участие в пищеварении — смачивает и обволакивает пищу слизью, растворяет и ферментирует некоторые соединения, вместе с жеванием девитализирует пищу. Кроме того, она выполняет защитную и трофическую функции, необходима для ощущения вкуса, а благодаря смазывающим свойствам способствует жеванию, глотанию и речи.

Слюна (ротовая жидкость) содержит около 50 различных ферментов. Наибольшей является концентрация α -амилазы, пероксидазы и РНКазы. Значительное количество липазы продуцирует подъязычная железа. Содержание других ферментов (α -гликозидаза, лизоцим, калликреин, ДНКаза, кислая и щелочная фосфатазы, ренин и др.) незначительно, но они играют важную роль в девитализации пищи, защитных реакциях, регуляции кровообращения и очистке слизистой оболочки рта и зубов. Секрецию воды и электролитов стимулируют парасимпатические (М-холинергические), а секрецию органических веществ — симпатические (ферментов — преимущественно β -адренергические, а гормонов — α -адренергические) влияния.

Повышение слюноотделения — *гиперсаливация* — возникает вследствие воспаления слизистой оболочки полости рта (стоматит, гингивит), при отравлениях фосфорорганическими соединениями (пестициды, инсектициды), мухоморами и

ртутью, при бешенстве, ящуре и неврологической патологии (болезнь Паркинсона). Избыточная секреция слюны снижает рН желудочного сока, в результате чего возможно нарушение пищеварения в желудке.

Снижение секреции слюны — *гипосаливация* — может сопровождаться *ксеростомией* (сухость слизистой оболочки полости рта). Наблюдается при воспалении слюнных желез (вирусный паротит, субмаксиллит), муковисцидозе, лихорадке и обезвоживании, приеме некоторых лекарственных средств (атропин, транквилизаторы, антигистаминные, антигипертензивные и противорвотные препараты). Тяжелая ксеростомия при аутоиммунном сиалоадените (синдром Шегрена) и облучении слюнных желез сопровождается снижением экспрессии в них аквапоринов (АКП-5 и АКП-1). В эксперименте на животных установлена возможность восстановления слюноотделения посредством введения в облученные железы гена АКП-1 с помощью аденовирусного вектора (Baumetal, 2009).

Ксеростомия затрудняет жевание и глотание, вызывает воспалительные процессы в слизистой оболочке полости рта, а также развитие кариеса зубов.

Из слюнной железы выделен инкрет — паротин, который снижает уровень кальция в крови и способствует росту и обызвествлению костей и зубов (Y. Ito; О.И. Сукманский). Кроме паротина слюнные железы продуцируют инсулин; нейротрофические факторы (фактор роста нервов и нейролейкин); фактор роста эпидермиса (урогастрон), который активирует развитие тканей эпителиального происхождения и тормозит желудочную секрецию; эритропоэтин, колониестимулирующий и тимотропный факторы, влияющие на систему крови; калликреин и ренин, регулирующие сосудистый тонус и микроциркуляцию. Паротин и другие инкреты выделяются не только в кровь, но и в слюну, поэтому нарушение слюноотделения влияет на инкрецию слюнных желез. Со снижением синтеза паротина связывают развитие хондродистрофии плода, деформирующего артрита и спондилита, пародонтита и болезни Кашина—Бека. Дефициту фактора роста нервов придают значение в развитии наследственной дизавтономии, болезни Альцгеймера (пресенильная деменция) и хореи Гентингтона, а его гиперпродукции — в возникновении нейрофиброматоза (болезни Реклингхаузена). Снижение продукции фактора роста эпидермиса обуславливает развитие язвы двенадцатиперстной кишки. К проявлениям гиперсиалоаденизма относится симметричное невоспалительное припухание слюнных желез при сахарном диабете, гипогонадизме и других эндокринных нарушениях. Такую гипертрофию слюнных желез расценивают как компенсаторную.

Нарушение глотания

Расстройство глотания — *дисфагия* — нарушает поступление пищи и воды из полости рта в желудок. Она может быть обусловлена нарушением функции тройничного, подъязычного, блуждающего и языкоглоточного нервов, нарушением работы глотательных мышц, спастическим сокращением мышц глотки при бешенстве, столбняке, истерии. Затруднения глотания возникают при врожденных и приобретенных дефектах твердого и мягкого неба, поражении дужек неба и миндалин (ангина, абсцесс). Окончательным (непроизвольным) этапом глотания является продвижение пищевых масс по пищеводу вследствие перистальтических

сокращений его мышц. Этот процесс может нарушаться при спазме или параличе мышечной оболочки пищевода, его сужении (ожог, воспаление, дивертикул), а также при ахалазии — ограничении или потере способности к расслаблению. Снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера вызывает рефлюкс содержимого желудка в пищевод и возникновение изжоги (*pyrosis*).

НАРУШЕНИЕ ПИЩЕВАРЕНИЯ В ЖЕЛУДКЕ

Основными процессами, происходящими в желудке, являются секреция и моторика, которые обеспечивают химическую и физическую обработку пищи, депонирование химуса и транспорт его в кишечник. Желудок осуществляет также процессы инкреции и всасывания.

Нарушение секреции в желудке

Нарушения желудочной секреции возникают в результате органических поражений желудочных желез (изменение количества, гипертрофия или атрофия клеток), а также при изменении их функциональной активности. Так, среднее количество париетальных экзокриноцитов желудочных желез у здорового человека составляет $0,82 \cdot 10^9$. Оно увеличено у больных с пептической язвой двенадцатиперстной кишки и уменьшено при язве желудка, раке желудка и, особенно, при пернициозной анемии.

Желудочную секрецию стимулируют: нейрогенно — блуждающий нерв (ацетилхолин), гормонально — гастрин и гистамин. Выработка гастрина G-клетками слизистой оболочки желудка активируется блуждающим нервом, а также химической и механической стимуляцией привратниковой пещеры (*antrum pyloricum*) пищей и продуктами ее переваривания. Стимулирующее действие оказывают малые пептиды, фенилаланин, триптофан, а также кальций пищи. Уровень гастрина в сыворотке крови повышается при синдроме Золлингера—Эллиссона, а также при пернициозной анемии. Гастрин активирует секрецию гистамина ECL-клетками желудка. Гистамин повышает активность париетальных клеток посредством цАМФ.

Стимулируют желудочную секрецию также сходный по строению с гастрином холецистокинин, гастринолиберин, соматотропин, кортикотропин, инсулин, глюкокортикоиды, паратгормон и тироксин.

Тормозят желудочную фазу секреции соматостатин и гастроингибирующий пептид (глюкозозависимый инсулинопотропный пептид). Кроме того, гастроингибирующий пептид угнетает моторику желудка, активирует высвобождение инсулина, кишечную секрецию. Он выделяется в результате повышения концентрации глюкозы в крови и поступления триглицеридов в тонкую кишку. Тормозное действие на желудочную секрецию оказывают и фактор роста эпидермиса (урогастрон), секретин и подобный ему ВИП, а также глюкагон, кальцитонин и снижение pH в привратниковой пещере.

В нормальных условиях желудок секретит около 2 л желудочного сока в сутки. Основные минеральные его компоненты — H^+ и Cl^- — продуцируются париетальными клетками. Концентрация хлоридов в желудочном соке превышает таковую в плазме крови. Она, как и концентрация H^+ , прямо пропорционально

зависит от скорости секреции, поэтому увеличение количества сока сопровождается повышением его кислотности. Уровень натрия намного ниже, чем в крови, и снижается при увеличении скорости секреции. Ферментативный спектр желудочного сока представлен главным образом протеиназами, такими как пепсин (оптимальный рН 1,5—2,0), гастриксин (рН 3,0—3,5) и химозин (рН 7,0). Последний является основным протеолитическим ферментом у детей грудного возраста. Сок также содержит незначительное количество других ферментов (липаза, лизоцим, РНКаза и др.), которые не играют существенной роли в пищеварении.

Нарушения выделения желудочного сока могут проявляться как гипер-, так и гипосекрецией.

Гиперсекреция желудочного сока характеризуется не только увеличением количества секрета, но и усилением продукции хлоридной кислоты (гиперхлоргидрия). Активируется как базальная, так и максимальная секреция желудка, т. е. секреция, стимулированная внутримышечным введением пентагастрина (6 мкг/кг) или гистамина дигидрохлорида (24 мкг/кг; табл. 22).

Таблица 22. Количественная характеристика секреторной функции желудка в норме и при патологии

Секреция	Показатели секреции					
	базальной			максимальной		
	Количество секрета, мл/ч	НСI		Количество секрета, мл/ч	НСI	
		ммоль/ч	ммоль/л		ммоль/ч	ммоль/л
Нормальная	60 ± 25	3 ± 2,5	45 ± 15	200 ± 55	20 ± 4	100 ± 15
Гиперсекреция (язва двенадцатиперстной кишки)	100	6	60	250	27,5	110
Гипосекреция (рак желудка)	40	0,5	12,5	80	4	50

Гиперсекреция наблюдается при пептической язве двенадцатиперстной кишки, антральном гастрите, пилороспазме и пилоростенозе, охлаждении, употреблении алкогольных напитков, горячей пищи и некоторых лекарственных препаратов (салицилаты, бутадиион, инсулин, кортикостероиды и др.). Она сопровождается повышением переваривающей способности желудочного сока, что может обусловить повреждение слизистой оболочки и возникновение эрозий или даже язв.

Гипосекреция желудочного сока наблюдается при остром и хроническом гастрите, опухолях желудка, пернициозной анемии, лихорадке и обезвоживании организма. Она обычно сочетается со снижением кислотности желудочного сока (гипохлоргидрия).

Анацидное состояние определяется в том случае, если желудочный сок не содержит свободную хлоридную кислоту (ахлоргидрия). Когда желудочные железы не выделяют хлоридную кислоту и ферменты, это свидетельствует об *ахилии* (отсутствие желудочного сока).

Допускают, что нарушения секреции желудка могут быть обусловлены изменениями экспрессии АКП, особенно АКП-3 и АКП-4, которые локализируются на базолатеральной мембране секреторных клеток.

Гипосекреция сопровождается снижением переваривающей способности желудочного сока. В результате ослабления бактерицидного действия хлоридной кислоты могут развиваться процессы брожения и гниения.

Нарушение моторики желудка

Нарушение моторики желудка проявляется изменением его перистальтики (гипер- и гипокинез) и мышечного тонуса (гипер- и гипотония; рис. 64), что сопровождается замедлением или ускорением эвакуации пищевых масс из желудка.

Усиление перистальтики — *гиперкинез* — преимущественно обусловлено увеличением количества импульсов, поступающих в мышечную оболочку желудка по волокнам блуждающего нерва. Раздражение симпатических нервов, а также воздействие катехоламинов ослабляют силу и ритм сокращений неисчерченных мышц желудка. Согласно современным представлениям, некоторые эфферентные волокна снижают моторную активность желудка также посредством высвобождения NO и ВИП.

В механизме нарушения моторики желудка важную роль играют расстройства гуморальной регуляции. Установлено, что моторику желудка и кишечника активирует гормон мотилин — пептид из 22 аминокислот. Он вырабатывается в тонкой кишке (преимущественно в двенадцатиперстной кишке). Продукция мотилина усиливается в результате ощелачивания содержимого двенадцатиперстной кишки и тормозится при низких значениях pH. Уровень мотилина повышается также при раздражении блуждающего нерва. Двигательную активность желудка повышают серотонин, гистамин, холецистокинин, субстанция P и некоторые опиаты.

Гиперкинез может наблюдаться при язвах желудка и двенадцатиперстной кишки, а также при почечной или печеночной колике и сопровождаться спастиче-

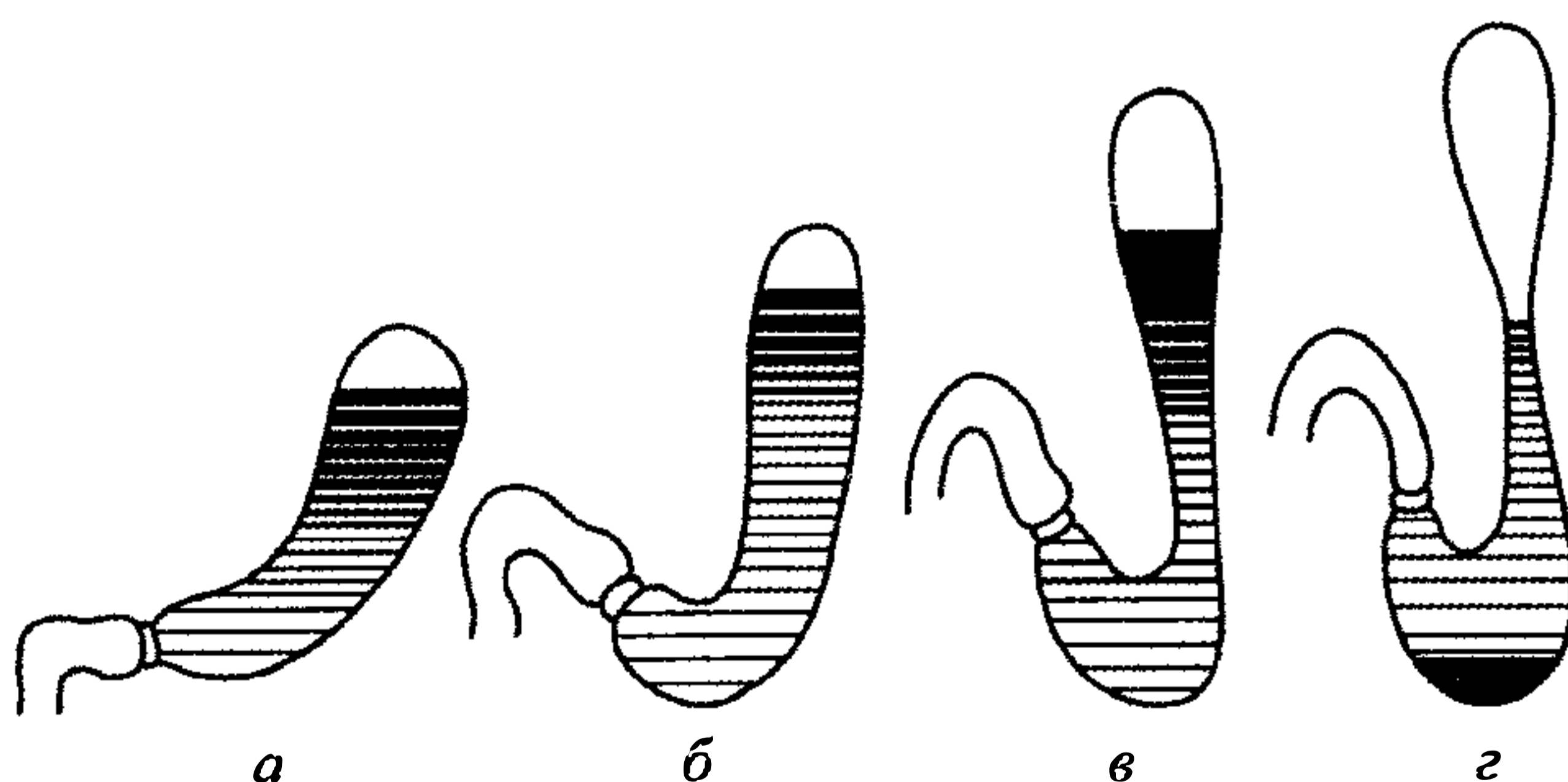


Рис. 64. Зависимость формы желудка от его мышечного тонуса

(по Д.И. Степанову, 1963):

а — гипертоническая; б — нормотоническая; в — гипотоническая; г — атоническая

ческими сокращениями мышечных волокон и появлением боли в желудке. Усиливают перистальтику грубая пища, алкогольные напитки, а также тревога, гнев.

Усиление перистальтики желудка обычно сочетается с повышением кислотности желудочного сока. Кислые пищевые массы, попадая в двенадцатиперстную кишку, вызывают блокаду секреции мотилина и длительное закрытие привратника с замедлением эвакуации содержимого желудка (энтерогастральный рефлекс).

Тормозят двигательную активность желудка гастроингибирующий пептид, ВИП, соматостатин, секретин, глюкагон, кальцитонин, пептид YY, нейротензин и ПГЕ₂.

Ослабление перистальтики желудка — *гипокинез* — наблюдается при гастрите, а также спланхно- и гастроптозе, снижении массы тела и ослаблении общего тонуса организма. Замедляют перистальтику желудка жирная пища, неприятные вкусовые ощущения, страх, печаль. В эксперименте гипокинез желудка воссоздают у собак с помощью ваготомии или удаления привратниковой части с наложением дуоденогастрального или еюногастрального анастомоза (Ю.С. Лондон). Особенно следует отметить расслабление нижнего пищеводного сфинктера (желудочно-пищеводного соединения), которое может возникать при уменьшении выработки гастрина, повышении продукции секретина и опиоидных пептидов. Такое расслабление обуславливает рефлюкс содержимого желудка в пищевод и возникновение *изжоги* — чувства жжения в эпигастральной области и за грудиной.

Тяжелым расстройством моторики, обуславливающим нарушение эвакуации пищевых масс из желудка, является *пилороспазм*. Он наблюдается при гиперхлоргидрии, некоторых формах гастрита и пилородуоденита, полипозе желудка и сопровождается компенсаторным усилением перистальтики и гипертрофией мышечной оболочки желудка. К пилороспазму может присоединиться гипертрофический пилоростеноз (у детей в возрасте до 4 мес.).

Нарушения моторики желудка могут проявляться рвотой и отрыжкой.

Рвота (vomitus) — сложный рефлекторный акт, вследствие которого содержимое желудка (и кишечника) извергается наружу через рот. Ей обычно предшествуют *тошнота (nausea)*, гиперсаливация, учащенное дыхание и сердцебиение. Рвота часто играет защитную роль — освобождение желудка от недоброкачественной пищи, токсических веществ. Однако длительная неукротимая рвота приводит к потере организмом воды и ионов хлора, вследствие чего развиваются обезвоживание и алкалоз, а в хронических случаях — истощение организма.

Отрыжка (eructatio) обусловлена выходом из желудка воздуха или газов (СО₂, сероводород, метан и др.), образовавшихся в результате бродильных или гнилостных процессов.

Пептическая язва

Пептическая язва (англ. — *pepticulcer*) желудка и двенадцатиперстной кишки — хроническое образование язвенных дефектов в слизистой оболочке желудка или двенадцатиперстной кишки, т. е. там, где может действовать желудочный сок, содержащий хлоридную кислоту и пепсин. Распространенность болезни в некоторых странах достигает 10—15 % взрослого населения. Принято различать первичную язву и вторичные (симптоматические) язвы, хотя такое деление несколько

условно. Вторичные язвы могут быть результатом длительного приема некоторых препаратов (НПВП, глюкокортикоиды, резерпин и т. д.), эндокринных нарушений (опухоль из G-клеток, продуцирующая гастрин, — синдром Золлингера—Эллисона; гиперпаратиреоз, гиперкортицизм, гиперинсулинизм), тяжелых ожогов, обструктивной легочной недостаточности и др.

В этиологии пептической язвы важную роль играют следующие факторы:

- алиментарный — нерегулярное питание, плохое пережевывание пищи, употребление чрезмерно горячей, острой, соленой пищи, употребление алкогольных напитков и т. д.;
- психосоциальный — хроническая нейрорпсихическая травма, длительные неразрешенные конфликты, эмоциональное и психическое перенапряжение, стресс;
- инфекционный — заражение грамотрицательной бактерией *Helicobacter pylori*; определенную этиологическую роль отводят также герпесвирусу (*Herpes simplex virus*), цитомегаловирусу, *H. heilmannii* и грибам рода *Candida*;
- медикаментозный — длительный прием салицилатов и других НПВП, глюкокортикоидов, бифосфонатов и других ульцерогенных препаратов;
- табакокурение;
- генетический — полигенная предрасположенность к развитию язв, особенно дуоденальных (в частности, у лиц с I(0) группой крови), а также аутосомно-доминантная гиперпепсиногенемия и наследственное повышение секреции ионов хлора париетальными клетками.

Этиологическая роль алиментарного фактора подтверждается многочисленными клиническими наблюдениями. Ульцерогенная роль грубого корма была доказана в эксперименте Л. Ашоффом.

Роль психосоциального фактора, нервно-эмоционального перенапряжения и стресса впервые была установлена в годы Второй мировой войны во время интенсивных бомбардировок Лондона немецкой авиацией. Она подтверждается воспроизведением язв в эксперименте с помощью стрессовых влияний (обездвиживание, болевая травма и т. д.). Представление о ведущей роли психосоциального фактора легло в основу кортиковисцеральной теории этиологии и патогенеза язвенной болезни (К.Г. Быков, И.Т. Курцин, 1949).

Открытие в 1983 г. спиралевидной бактерии, известной в настоящее время как *Helicobacter pylori*, существенным образом изменило представления об этиологии и патогенезе пептической язвы. За открытие *H. pylori* и ее роли в развитии гастрита и пептической язвы австралийским ученым Б. Маршаллу и Р. Уоррену в 2005 г. была присуждена Нобелевская премия.

Эта бактерия синтезирует большое количество уреазы, расщепляющей мочевину на аммиак и углекислый газ. Облачко аммиака защищает бактерию от хлоридной кислоты желудочного сока. Бактерия также вырабатывает протеиназы, которые разрушают гликопротеиды слизи, дезинтегрируют защитный слизистый барьер желудка и приводят к развитию хронического воспаления и образованию язв. Кроме того, липополисахарид оболочки *H. pylori* взаимодействует с ламинином базальной мембраны эпителия желудка, что обуславливает разрушение его связи с интегрином и нарушение целостности эпителия. Повреждение эпителия вызывает местную иммунную реакцию, секрецию провоспалительных цитокинов, мобилизацию нейтрофилов и развитие воспаления. При этом возникают повреж-

дения эндотелия микрососудов, нарушения микроциркуляции и трофики слизистой оболочки, что обуславливает образование язв. При язве желудка воспаление носит диффузный характер и, как правило, приводит к атрофии и уменьшению количества париетальных клеток, а следовательно, к угнетению продукции хлоридной кислоты. При этом длительная хеликобактерная инфекция способствует развитию рака желудка.

Заселению *H. pylori* в двенадцатиперстной кишке, развитию воспаления слизистой оболочки обычно предшествует “желудочная метаплазия” эпителия кишечника, которая развивается под влиянием высокой кислотности поступающего в нее желудочного содержимого. Повышение кислотности обуславливает развитие антрального гастрита, торможение продукции соматостатина (который угнетает секрецию хлоридной кислоты) и усиление продукции ионов водорода и хлора париетальными клетками.

В патогенезе пептической язвы решающее значение имеет нарушение равновесия между повреждающими (агрессивными) и защитными факторами. К факторам агрессии относятся кислый желудочный сок (пептический фактор), механическое, термическое, химическое и бактериальное повреждение слизистой оболочки желудка. Защитную функцию выполняют слизистый барьер, препятствующий обратной диффузии ионов водорода и их повреждающему действию, адекватное кровоснабжение и высокий регенеративный потенциал слизистой оболочки. Такую же роль играют нейтрализация кислого секрета гидрокарбонатами, которые вместе со слизью вырабатываются клетками поверхностного эпителия, ростовые и трофические факторы, способствующие регенерации, простагландины и другие гормоны (см. ниже). Гидрокарбонаты вырабатываются и париетальными клетками, которые секретируют Cl^- и H^+ с апикальной поверхности в желудок, а HCO_3^- и K^+ — с базальной поверхности в подслизистую прослойку.

Роль пептического фактора подтверждается повышением кислотности при язвах двенадцатиперстной кишки, хорошо известным правилом Шварца “без кислоты нет язвы”, многочисленными экспериментами, а также успешным применением в лечении язв, особенно двенадцатиперстной кишки, операций (ваготомия, удаление привратникового отдела желудка) и лекарственных средств (ингибиторы протонной помпы, блокаторы H_2 -рецепторов гистамина, антихолинергические препараты), снижающих кислотность желудочного сока. В то же время язва желудка чаще локализуется в тех отделах (малая кривизна, препилорическая область), которые содержат сравнительно мало париетальных клеток, продуцирующих хлоридную кислоту (рис. 65, 66) и одновременно гидрокарбонат. Таким образом, эти отделы желудка меньше защищены от действия кислого желудочного сока. Как правило, язва двенадцатиперстной кишки возникает на фоне гиперацидного гастрита, а пептическая язва желудка — на фоне гипоацидного гастрита или нормальной секреции.

Важную защитную функцию выполняет слизь, покрывающая слизистую оболочку

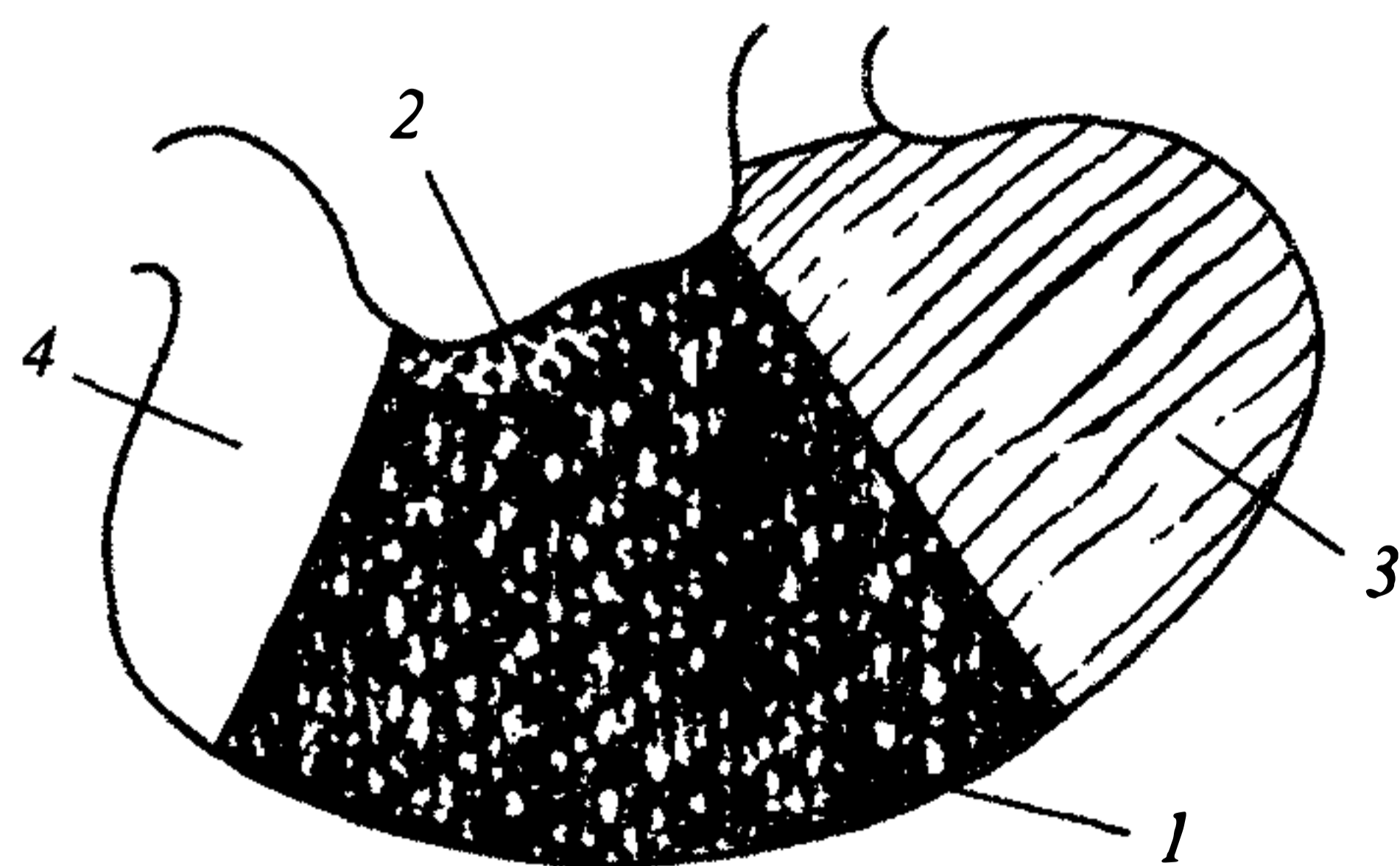


Рис. 65. Количество париетальных экзокриноцитов (%) в слизистой оболочке различных отделов желудка человека:
1 — 100; 2 — 75; 3 — 50; 4 — 0—1

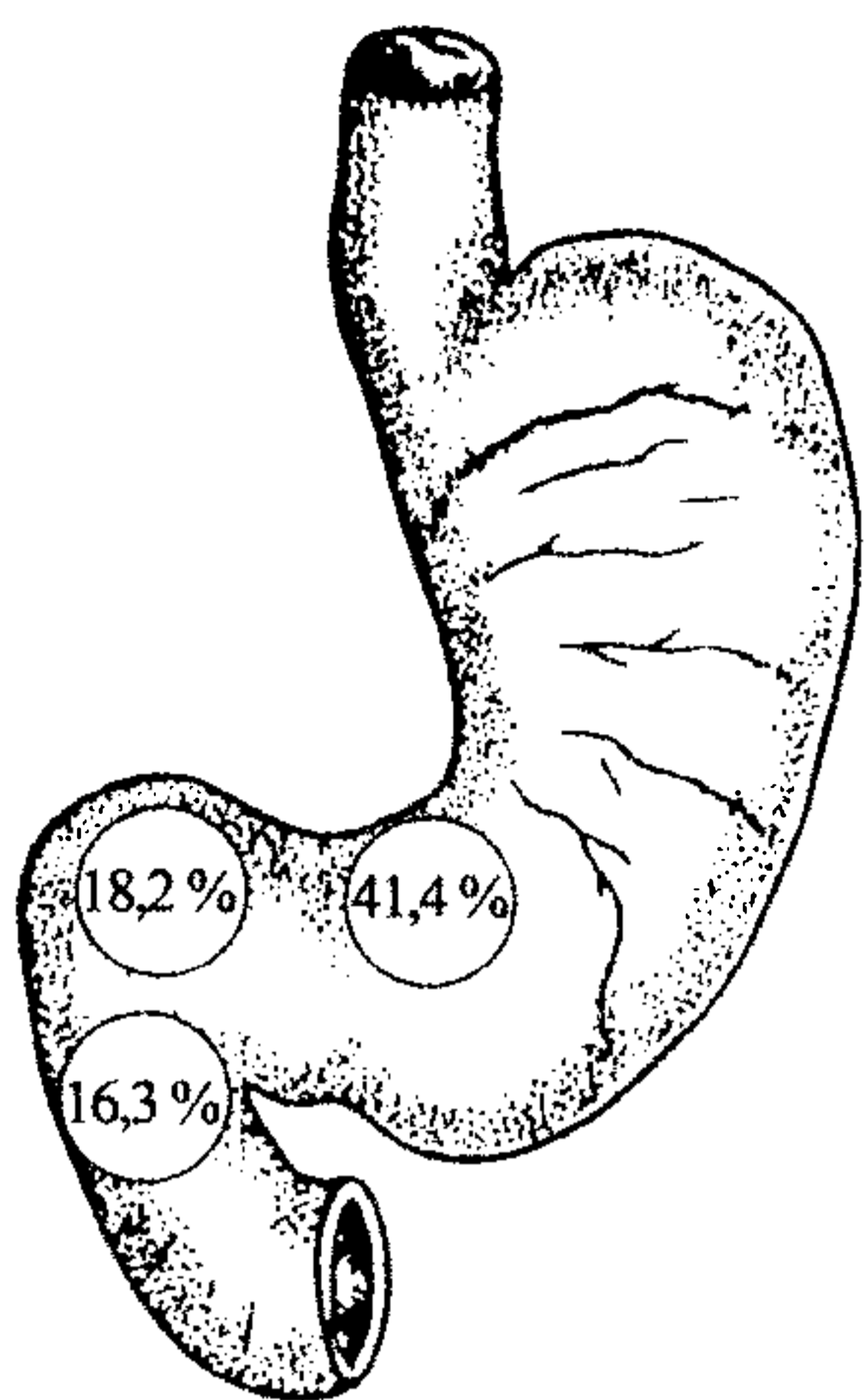


Рис. 66. Частота локализации язвы

желудка. В эксперименте на животных образование язв можно вызвать, вводя в желудок салицилаты или желчные кислоты, которые нарушают слизистый барьер. В филогенезе у человека сформировался слабый слизистый барьер желудка, присущий травоядным млекопитающим. Однако по высокому кислотовыделению (индуцированному мясной пищей) человек близок к плотоядным.

Решающую роль в сохранении высокой резистентности слизистой оболочки желудка играет адекватное нервно-трофическое обеспечение, которое обуславливает быстрое (за 4—6 дней) обновление поверхностных экзокриноцитов желудка. Большое значение нервно-трофического фактора подтверждено клиническими (Н.Н. Бурденко и Н.Б. Могильницкий) и экспериментальными (А.Д. Сперанский) исследованиями образования язв желудка и кишечника при повреждении гипоталамуса, в котором содержатся высшие центры автономной нервной системы.

Согласно кортиковисцеральной теории, пусковым фактором в развитии пептической язвы являются нарушения деятельности высших нервных центров в результате продолжительных неблагоприятных экстеро- и интероцептивных влияний, которые в свою очередь нарушают взаимосвязи коры головного мозга и подкорковых узлов. Как результат, происходит дезинтеграция автономной нервной системы, повышается секреция желудочного сока, возникает длительный спазм мышечной оболочки желудка, сдавливаются кровеносные сосуды, развивается ишемия, нарушается функционирование защитных механизмов в слизистой оболочке желудка, что приводит к ее дистрофии.

Большое значение в патогенезе пептической язвы имеют гуморальные нарушения: повышение концентрации гистамина в крови и слизистой оболочке желудка, а также снижение активности гистаминазы. Согласно концепции Б.П. Бабкина, избыточное высвобождение гистамина в процессе секреции желудочного сока усиливает продукцию хлоридной кислоты париетальными клетками, повышает проницаемость капилляров и нарушает микроциркуляцию, приводя к образованию эрозий и язв слизистой оболочки. Правильность этой концепции подтверждается экспериментально, а также успешным применением блокаторов H_2 -рецепторов гистамина в лечении язвы.

Доказано, что длительный прием с лечебной целью глюкокортикоидов или кортикотропина вызывает обострение язв или образование новых в желудке и двенадцатиперстной кишке. В опытах на собаках показано, что эти гормоны повышают секрецию и кислотность желудочного сока и уменьшают количество слизи, выполняющей защитную роль. Они также тормозят синтез белков и регенерацию клеток. Хорошо известно об усилении продукции данных гормонов после стрессовых влияний, играющих роль этиологического фактора в развитии пептической язвы.

Установлено, что $ПГЕ_1$ и $ПГЕ_2$, синтез которых тормозят глюкокортикоиды, угнетают желудочную секрецию и предотвращают развитие экспериментальных язв желудка у крыс. Действие простагландинов основывается на ингибировании

активности аденилатциклазы и образования цАМФ в слизистой оболочке желудка. Тормозят ульцерогенез также эстрогены, секретин и ЭФР. Протективный эффект ЭФР обусловлен трофическим (стимулирующим пролиферацию) действием, торможением секреции хлоридной кислоты и стимуляцией синтеза гликозаминогликанов слизи. У больных с активным язвенным процессом концентрация ЭФР в слюне снижена.

Таким образом, в патогенезе пептической язвы важную роль играют нейрогенные (особенно трофические) и гуморальные нарушения. Проявление этих нарушений в виде язвы желудка или двенадцатиперстной кишки обусловлено местными неблагоприятными влияниями и наследственно-конституциональными особенностями.

НАРУШЕНИЕ КИШЕЧНОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ

Основными процессами, происходящими в кишечнике, являются секреция, моторика, всасывание, инкреция и экскреция. В кишечнике осуществляется полостное (дистантное) и мембранное (пристеночное) пищеварение. В последнее время выделяют также этап, промежуточный между полостным и мембранным пищеварением, — гидролиз пищевых веществ в слое слизи, покрывающем кишечные ворсинки. Полостное пищеварение происходит в просвете кишечника и заключается в разрушении надмолекулярных систем и больших молекул, мембранное — на мембране столбчатых эпителиоцитов кишечных ворсинок. Здесь осуществляются завершающие этапы гидролиза пищевых веществ и переход к всасыванию. Патология полостного пищеварения зависит прежде всего от нарушения выделения панкреатического сока и желчи. В патологии мембранного пищеварения решающую роль играет нарушение продукции ферментов столбчатыми эпителиоцитами.

Согласно современным представлениям, кишечные крипты (железы Либержюна) принимают участие в выделении жидкого компонента кишечного сока и не секретируют ферменты. Ферменты вырабатываются столбчатыми эпителиоцитами кишечных ворсинок. Выделяясь на поверхность клеток между микроворсинками, ферменты принимают участие в мембранном пищеварении (А.М. Уголёв). Проникновение их в кишечный сок происходит в основном в результате отторжения и распада столбчатых эпителиоцитов (при нормальных условиях цикл их обновления составляет 3 дня). Таким образом, слизистую оболочку кишечника в целом можно рассматривать как единый железистый аппарат.

Наиболее важным отделом тонкой кишки является двенадцатиперстная кишка, в которую поступают секрет дуоденальных желез, желчь, панкреатический сок.

В опытах Ю.С. Лондона с полным или частичным удалением двенадцатиперстной кишки у животных впервые установлено ее жизненно важное значение для организма. Выяснено, что экстирпация двенадцатиперстной кишки у кошек и собак вызывает глубокие нарушения обмена веществ, функций нервной и эндокринной систем, обусловленные преимущественно выпадением инкреторной функции кишечника (А.М. Уголёв). В двенадцатиперстной кишке вырабатываются секретин, холецистокинин, мотилин, гастроингибирующий интестинальный пептид, ВИП и другие инкреты, регулирующие деятельность пищеварительной системы.

Нарушения полостного пищеварения, связанные с расстройством выделения желчи и панкреатического сока

Отсутствие желчи (*ахолия*) или сниженная ее продукция (*гипохолия*) с недостаточным поступлением в двенадцатиперстную кишку является следствием нарушения функций образования и выделения желчи и сопровождается расстройством переваривания и всасывания жиров, замедлением перистальтики кишечника и усилением в нем процессов гниения и брожения (см. главу XXIX “Патологическая физиология печени”).

К тяжелым нарушениям пищеварения приводят изменения панкреатической секреции, поскольку поджелудочная железа вырабатывает все основные ферменты пищеварения.

В сутки поджелудочная железа секретирует около 1,5 л сока со щелочной реакцией (рН 7,5—8,8). Ее обеспечивает высокая концентрация гидрокарбоната (до 150 ммоль/л), которая прямо пропорционально зависит от скорости секреции. Концентрация натрия достигает 140 ммоль/л, а уровень хлоридов сравнительно низкий. Основную массу белков панкреатического сока (более 70 %) представляют протеолитические ферменты: трипсин, химотрипсин, эластаза, карбоксипептидаза (А и В) и калликреин. Все эти ферменты, а также фосфолипаза А вырабатываются в неактивном состоянии (в виде зимогенов). Остальные ферменты — липаза, α -амилаза, РНКаза и ДНКаза — секретируются в активной форме. В обеспечении секреции определенную роль играют АКП-1, АКП-5 и АКП-8. Так, блокатор аквапоринов хлорид ртути почти полностью тормозит секрецию жидкости в междольчатых протоках железы, где экспрессируется АКП-1.

Нарушение секреции панкреатического сока наблюдается при закупорке или сдавлении протока поджелудочной железы, при муковисцидозе (кистозный фиброз поджелудочной железы), остром и хроническом панкреатите или дуодените, нарушении нейрогуморальных механизмов регуляции панкреатической секреции. Секреторным нервом поджелудочной железы является блуждающий нерв; гуморальная регуляция осуществляется с помощью секретина, активирующего выделение воды и гидрокарбонатов, холецистокинина (панкреозимина), который стимулирует продукцию ферментов, а также панкреатического полипептида и соматостатина, тормозящих ее. Кроме того, панкреатическую секрецию усиливают гастрин, гастринолиберин, инсулин, ВИП и субстанция Р, а глюкагон, кальцитонин, гастроингибирующий интестинальный и опиоидные пептиды тормозят ее.

При дефиците панкреатического сока значительная часть жиров не переваривается и выводится с калом (*стеаторея*). Нарушение переваривания белков возникает вследствие недостаточной выработки пептидаз поджелудочной железой, а также при нарушении их активации. Так, трипсиноген активируется энтерокиназой кишечного сока и аутокаталитически, остальные протеолитические ферменты и фосфолипаза А активируются трипсином. При снижении панкреатической секреции нарушается гидролиз нуклеиновых кислот пищи и в меньшей степени — расщепление крахмала.

Панкреатит

Воспаление поджелудочной железы нередко имеет острое течение и может сопровождаться развитием панкреатического шока, опасного для жизни.

В этиологии панкреатита большое значение имеют: злоупотребление алкогольными напитками в сочетании с перееданием; чрезмерное употребление жирной пищи; желчные камни и полипы протока поджелудочной железы; механическое повреждение поджелудочной железы и сфинктера печечно-поджелудочной ампулы при травмах и хирургических вмешательствах; инфекционный фактор (вирусы паротита, гепатита, Коксаки, бактериальная инфекция); интоксикации, в том числе некоторыми лекарственными средствами (иммунодепрессанты, тиазиды, кортикостероиды и др.).

Патогенез. В развитии панкреатита важную роль играют: усиление под влиянием этиологических факторов секреции панкреатического сока; нарушение оттока секрета; повышение давления в протоке поджелудочной железы; попадание в нее желчи и дуоденального химуса (содержащего энтерокиназу); нарушение микроциркуляции, трофики и барьерных свойств экзокринных панкреоцитов. Основное звено патогенеза панкреатита — преждевременная активация ферментов (трипсина, калликреина, эластазы, фосфолипазы А) непосредственно в протоках и клетках железы, которая происходит под действием энтерокиназы, желчи или аутокаталитически, при повреждении панкреоцитов (схема 30).

Результатом этого являются аутолиз ткани железы, некроз отдельных ее участков, образование токсических веществ (лизолецитина) и БАВ, в том числе кининов, которые оказывают сильное гипотензивное действие. Выход пептидаз и других панкреатических ферментов в кровь обуславливает тяжелые расстройства гемодинамики, дыхания, других жизненно важных функций (панкреатический шок).

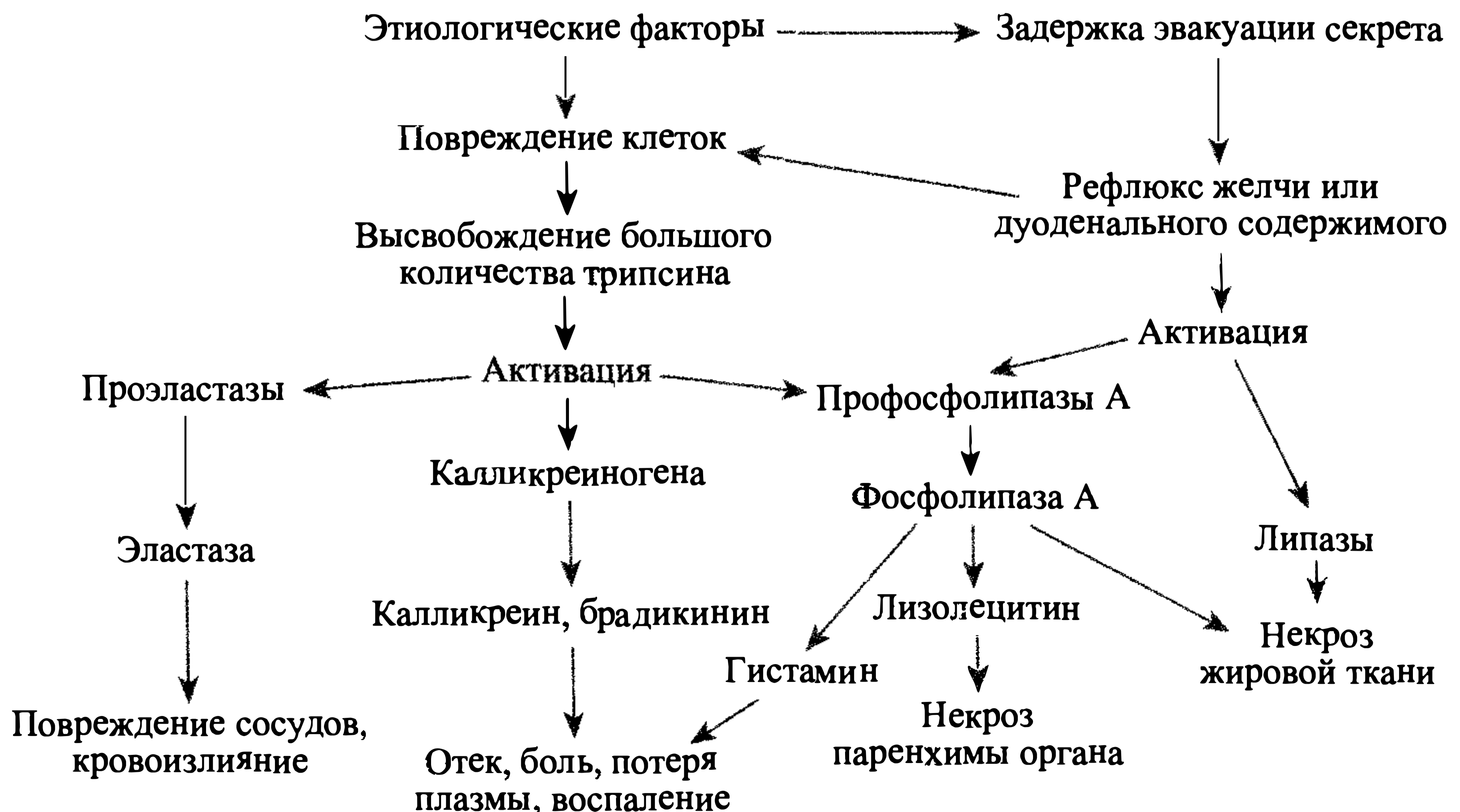


Схема 30. Патогенез острого панкреатита
(по К.П. Веремеенко, 1977)

Большое значение в патогенезе этих нарушений имеет изменение баланса протеолитических ферментов и их ингибиторов. Последние вырабатываются самой поджелудочной железой и другими органами (слюнные железы, легкие) и с успехом применяются для лечения панкреатита.

Определенную роль в патогенезе панкреатита, особенно хронического, играют нарушение кровообращения в поджелудочной железе (при атеросклерозе, артериальной гипертензии), а также иммунные (аутоаллергические) факторы, о чем свидетельствует выявление противопанкреатических антител в крови некоторых лиц, больных панкреатитом.

Нарушение мембранного пищеварения

Мембранное (пристеночное) пищеварение осуществляется ферментами, которые фиксированы на поверхности исчерченной каймы, образованной микроворсинками столбчатых эпителиоцитов кишечных ворсинок. Характеризуется сочетанием процессов ферментации и всасывания пищевых веществ, высокой скоростью гидролиза и стерильностью, обусловленной небольшими размерами пор между микроворсинками (10—20 нм), в которые не могут проникнуть микроорганизмы. Ферменты мембранного пищеварения (олигосахаридазы, олигопептидазы, фосфатазы и т. п.) синтезируются внутри столбчатых эпителиоцитов и транслокируются на поверхность клеточной оболочки, а также частично адсорбируются из химуса (панкреатическая амилаза, липаза и др.). Пищеварение в слое слизи, покрывающем кишечные ворсинки (гликокаликс) характеризуется частичной фиксацией и ориентированностью ферментов и субстратов. По эффективности оно занимает промежуточную позицию между полостным и мембранным пищеварением.

Нарушение мембранного и премембранного пищеварения обуславливают следующие факторы: нарушение структуры кишечных ворсинок и ультраструктуры поверхности столбчатых эпителиоцитов; изменение ферментативного слоя кишечной поверхности и сорбционных свойств клеточной оболочки; расстройства перистальтики, при которых нарушается перенос субстратов из полости кишечника на его поверхность. Так, уменьшение поверхности пищеварения за счет атрофии и уменьшения количества ворсинок или микроворсинок выявлены при холере, спру, илеоюните, после интенсивной антибиотикотерапии (неомицин), гастроеюностомии и резекции желудка. Примером нарушения ферментативного слоя кишечной поверхности может быть непереносимость молока при дефиците лактазы (β -галактозидазы, КФ 3.2.1.22) или непереносимость сахарозы при дефиците сахаразы (β -фруктозидазы).

Для выявления нарушений со стороны ферментов мембранного пищеварения в клинике используют методику аспирационной биопсии слизистой оболочки тонкой кишки с дальнейшим гистохимическим (гистоэнзимологическим) исследованием.

Нарушение синтеза ферментов столбчатыми эпителиоцитами может сказываться также на полостном пищеварении. Особенно это касается энтерокиназы, активирующей панкреатический трипсиноген.

Нарушение всасывания в кишечнике

Всасывание пищевых веществ, гидролизированных, как правило, до стадии мономеров, осуществляется главным образом в тонкой кишке. В процессе мембранного пищеварения гидролиз пищевых веществ и перенос их через мембрану клеток тесно связаны. Поэтому нарушение всасывания вызывают те же факторы, которые обуславливают расстройство мембранного пищеварения.

В кишечнике выявлены несколько форм аквапоринов (водных каналов): АКП-1, АКП-3, АКП-4, АКП-6, АКП-8, АКП-9 и АКП-10. Они принимают участие во всасывании и секреции воды, а также в обеспечении барьерных свойств эпителия кишечника. В частности нарушение всасывания воды в кишечнике выявлено у трансгенных мышей с нокаутом генов АКП-3 и АКП-4. Изменение активности и локализации аквапоринов наблюдается при некоторых формах инфекционного поноса, а при синдроме раздраженной кишки с преобладанием диареи выявлено снижение экспрессии АКП-8 в эпителии толстой кишки.

Синдром мальабсорбции — нарушение или неадекватное всасывание питательных веществ в кишечнике — характеризуется диареей, снижением массы тела, дефицитом белков и признаками гиповитаминозов. Он может быть первичным (наследственным) или вторичным (приобретенным).

Наследственный синдром мальабсорбции — одно из наиболее частых аутосомно-рецессивных нарушений (1 : 3000). Как правило, он проявляется селективным дефицитом ферментов или нарушением мембранного транспорта нутриентов. Вследствие этого нарушается всасывание одного или нескольких близких по структуре пищевых веществ. К данной группе относятся: непереносимость моносахаридов — глюкозы, фруктозы, галактозы (отсутствие переносчиков); дисахаридов — лактозы, сахарозы, изомальтозы (дефицит дисахаридаз); целиакия, или глютеновая болезнь; нарушение вторично-активного транспорта аминокислот (цистинурия, триптофанмальабсорбция, метионинмальабсорбция) и витаминов (цианокобаламина, фолиевой кислоты при отсутствии переносчиков).

Целиакия (глутеиновая энтеропатия) — хроническое аутоиммунное заболевание слизистой оболочки тонкой кишки, которое развивается у генетически предрасположенных лиц при употреблении продуктов из злаков, содержащих белок глютен. В основе патогенеза целиакии лежит активация клеточного и гуморального иммунного ответа на повреждение аутоантигенов слизистой оболочки тонкой кишки глютеном, что приводит к воспалению и атрофии кишечных ворсинок и развитию мальабсорбции. Средняя распространенность целиакии — 1 : 200.

Приобретенный синдром мальабсорбции наблюдается после гастрэктомии, при патологии кишечника (энтероколит, болезнь Крона, или регионарный энтерит, и др.), поджелудочной железы (панкреатит, муковисцидоз), печени, а также после длительной лучевой и медикаментозной терапии.

Нарушение всасывания в тонкой кишке может возникать при ослаблении полостного пищеварения, которое готовит пищевые вещества к завершающему гидролизу на мембране клеток, а также вследствие нарушения двигательной функции кишечника и подвижности ворсинок, при расстройстве крово- и лимфообращения. Расстройство кровообращения нарушает выведение всасываемых веществ, их концентрационные градиенты и энергетическое обеспечение активного транс-

порта. Особая роль в нарушении вторично-активного транспорта глюкозы, аминокислот, витаминов и других соединений принадлежит ослаблению первично-активного транспорта натрия при дефиците АТФ.

Многие из приведенных механизмов принимают участие в нарушении всасывания при воспалении тонкой кишки (энтерит), кишечной непроходимости, гиповитаминозах и др. Повышение проницаемости сосудов кишечной стенки вследствие ее воспаления и гиперемии может сопровождаться всасыванием веществ антигенного происхождения и сенсибилизацией организма.

Нарушение моторики кишечника

Нарушение моторики кишечника может сопровождаться усилением или ослаблением перистальтических и локальных (сегментирующих и маятникообразных) движений, что проявляется диареей или запором. Перистальтические сокращения обеспечивают продвижение (транзит) содержимого по кишечнику. При этом транзит по толстой кишке (в среднем 36 ч) занимает более 90 % времени пребывания пищи в кишечнике.

Повышение моторики кишечника наблюдается при воспалительных процессах (энтерит, колит), расстройствах нервной и гуморальной регуляции, под влиянием механических или химических раздражителей недостаточно переваренной пищи, вследствие действия бактериальных токсинов. Сокращение мышечной оболочки кишечника усиливает блуждающий нерв, а симпатические (брюшные) нервы ослабляют его. Серотонин, субстанция P, гастрин, мотилин активируют перистальтику кишечника, а ВИП, NO, нейропептид Y, глюкагон и секретин — тормозят.

Примером нарушения нервной и гуморальной регуляции моторики кишечника является *синдром раздраженной толстой кишки*. Он наблюдается почти у 30 % населения и характеризуется болью, метеоризмом и поносом, который часто сменяется запором.

В патогенезе этого синдрома ведущую роль играют повышение психической и нервно-вегетативной лабильности, а также отрицательные эмоции. Он может быть результатом перенесенной прежде дизентерии либо возникает под влиянием алиментарных или физических (перегрузка, переохлаждение) факторов. Определенное значение в его развитии может иметь аллергический компонент. В слизистой оболочке тощей кишки, полученной с помощью аспирационной биопсии, обнаруживают повышенное содержание мотилина.

Усиление перистальтики обычно вызывает ускоренное передвижение пищевых масс в кишечнике, ухудшает переваривание и всасывание, приводит к развитию поноса (диареи). Способствуя освобождению организма от токсических веществ (при пищевых отравлениях) или избытка непереваженной пищи, диарея может играть защитную роль. Однако длительный понос, особенно в детском возрасте, приводит к обезвоживанию организма и потере электролитов (Na^+ , K^+), развитию гиповолемии, а в тяжелых случаях — кардиоваскулярного коллапса и ацидоза.

Диарея (diarrhoea) — увеличение суточной массы кала при обычном рационе свыше 250 мл независимо от частоты дефекаций. Более частая дефекация при незначительном увеличении массы кала характерна для патологии толстой кишки.

По патогенезу диарею подразделяют на *осмотическую* и *секреторную*. Осмотическая диарея возникает при попадании в пищеварительный канал веществ, не способных перевариваться и/или всасываться. Кроме того, нарушение переваривания нормальных компонентов пищи также приводит к накоплению в кишечнике осмотически активных веществ, перемещению в него воды и к появлению поноса. Голодание устраняет осмотическую диарею.

Секреторная диарея является результатом активации секреции Cl^- в криптах и торможения абсорбции Na^+ в ворсинках тонкой кишки при накоплении в цитоплазме энтероцитов цАМФ или цГМФ, что может быть следствием действия бактериальных энтеротоксинов (холерного и др.), гормонов пищеварительной системы (ВИП и др.), некоторых растительных и морских продуктов, лекарственных препаратов и т. д.

Кишечная непроходимость

Кишечная непроходимость (ileus, от греч. eileo — поворачиваю, затворяю) — синдром, характеризующийся прекращением транзита содержимого кишечника, обезвоживанием, интоксикацией, нарушением кровообращения и микроциркуляции.

Классификация. По этиологии ее подразделяют на *врожденную* и *приобретенную*. Непроходимость могут вызывать врожденные аномалии, гельминтоз; она может развиваться как послеоперационное осложнение, а также при недоедании и употреблении недоброкачественной пищи.

По патогенезу непроходимость подразделяют на *механическую* и *динамическую*. Механическая может быть *обтурационной* — вследствие закупорки кишечника каловыми массами, клубком гельминтов или инородными телами; *компрессионной* — при сдавливании кишечника извне гематомой, кистой яичника, опухолью; *странгуляционной* — в случае перетяжки спайками, заворота, ущемления в грыжевых воротах.

Динамическую непроходимость подразделяют на *спастическую* и *паралитическую* (вследствие спазма или паралича мышечной оболочки кишечника).

Начальные звенья **патогенеза** непроходимости во многом определяются причинами, обусловившими ее. Так, *паралитическую непроходимость* (послеоперационная или при перитоните) часто вызывает активация α - и β -адренергических рецепторов, которые ослабляют сокращение мышечной оболочки кишечника. *Спастическая непроходимость* при карциноиде (серотонинпродуцирующая опухоль из аргентафиноцитов тонкой кишки) может быть связана с повышенной активностью мышечной оболочки кишечника под влиянием избытка серотонина.

Дальнейшее развитие нарушений при непроходимости различной этиологии имеет много общего.

Следует выделить три основные группы нарушений: 1) обезвоживание, нарушение электролитного баланса и КОС; 2) интоксикация и избыточная продукция БАВ; 3) усиленная болевая импульсация, расстройство нервной и нейрогуморальной регуляции.

Решающую роль играет *нарушение обмена воды и электролитов*, обусловленное нарушением секреции (обычно повышением) и обратного всасывания пище-

варительных соков. Характерны рвота, обезвоживание (за сутки может теряться до 5—7 л пищеварительных секретов), потеря ионов натрия, калия и хлоридов. Развиваются гиповолемия, гипотензия и гемоконцентрация, вследствие чего нарушается кровообращение и возникает клиническая картина, напоминающая шок. Потеря ионов калия служит причиной атонии кишечника.

Кишечная непроходимость приводит также к нарушению КОС. Выведение преимущественно натрия гидрокарбоната (панкреатический и кишечный соки) при низкой непроходимости обуславливает развитие негазового ацидоза. Если преобладает выведение хлоридной кислоты при высокой непроходимости, возникает негазовый алкалоз.

Значительную роль в патогенезе кишечной непроходимости играет *интоксикация*, возникающая в результате нарушения переваривания пищи, активации процессов брожения и гниения, образования токсических веществ и всасывания их в кровь. Большое значение при этом имеет образование избыточного количества БАВ, особенно кининов, которое обусловлено преждевременной активацией панкреатических ферментов (попадание кишечного содержимого из переполненного кишечника в протоки поджелудочной железы).

В развитии описанных выше изменений важное место занимают *нарушения нейрогуморальной регуляции*, которые возникают рефлекторно под влиянием импульсов из рецепторов пораженной кишки (растяжение кишки, боль и др.). Они особенно значительны при странгуляционной непроходимости (заворот, грыжа), сопровождающейся пережатием брыжейки и нарушением кровоснабжения пораженного участка кишки.

Кишечная аутоинтоксикация

В кишечнике человека, особенно в толстой и нижней части подвздошной кишки, разнообразная микрофлора представлена в основном облигатно анаэробными бесспоровыми палочками *Bacterioides* и *Bifidobacterium*. Факультативно анаэробная кишечная палочка, молочнокислые бактерии, стрептококки и другие микроорганизмы составляют около 10 %. Нормальная микрофлора кишечника играет определенную защитную роль, тормозя развитие патогенных микроорганизмов и содействуя выработке естественного иммунитета, что доказали опыты на гнотобионтах (безмикробных животных).

Однако содержимое кишечника может оказывать токсическое действие, обусловленное наличием продуктов гниения (индол, скатол, протеиногенные амины и др.). В норме эти продукты образуются в небольших количествах и не оказывают заметного токсического воздействия на организм благодаря барьерной функции кишечной стенки и печени. Усиление процессов гниения вследствие воспаления толстой кишки (колит), запоров, кишечной непроходимости и дисбактериоза (патологическое изменение состава и распределения микрофлоры в кишечнике) сопровождается нарушением барьерных функций и интоксикацией организма.

И.И. Мечников впервые предложил использовать микробный антагонизм для борьбы с кишечной аутоинтоксикацией. Его идеи получили развитие в плане ликвидации кишечного дисбактериоза, возникающего при ослаблении организма, а иногда — под влиянием антибактериальных препаратов.

НАРУШЕНИЕ СИНТЕЗА ГОРМОНОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

В настоящее время известно более 20 веществ, которые являются доказанными или предполагаемыми гормонами пищеварительной системы. Вместе с регуляцией процессов пищеварения и всасывания они влияют на кровообращение, обмен веществ, аппетит, деятельность нервной и эндокринной систем. Поэтому эти гормоны следует причислить к группе регуляторных пептидов.

Для гормонов пищеварительной системы характерны определенные особенности, от которых зависит их роль в патологии органов пищеварения. К таким особенностям относится сходство химической структуры и биологического действия некоторых гормонов. На основании этого сходства в настоящее время выделены семейства гастрин (различные формы его и холецистокинина), секретина (секретин, глюкагон, гастроингибирующий интестинальный пептид и ВИП, кальцитонин, кальцитонин-ген-связанные пептиды I и II, паратиреоидный гормон, кортиколиберин и др.), панкреатического полипептида (включает пептид YY и нейропептид Y), мотилина (включает грелин и др.), тахикинина (включает также субстанцию P, гастринолиберин, нейромедины и многие пептиды моллюсков и амфибий). Таким образом, сходные нарушения пищеварения и других функций организма могут возникать вследствие избыточной или сниженной продукции различных гормонов пищеварительной системы (табл. 23).

Таблица 23. Характеристика гормонов пищеварительной системы

Название	Основная локализация	Молекулярные формы*	Действие	Уровень секреции, роль в патологии
Гастрин	Антральный отдел желудка	17, 34	Стимуляция секреции хлоридной кислоты в желудке и ферментов поджелудочной железы, сокращение нижнего пищеводного сфинктера, пролиферация слизистой оболочки, высвобождение кальцитонина	Снижен при ахлоргидрии, ваготомии; повышен при пернициозной анемии, синдроме Золлингера—Эллисона (или гастриноме; язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, аденома островков поджелудочной железы)
Холецистокинин (панкреозимин)	Тонкая кишка	8, 33, 39, 58	Стимуляция сокращения желчного пузыря и панкреатической секреции, трофическое действие на поджелудочную железу, угнетение аппетита	Повышен при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, снижен при целиакии
Секретин	Тонкая кишка	27	Стимуляция секреции гидрокарбоната поджелудочной железой, торможение секреции хлоридной кислоты в желудке, расслабление нижнего пищеводного сфинктера	Снижен при целиакии, повышен при изжоге

Название	Основная локализация	Молекулярные формы*	Действие	Уровень секреции, роль в патологии
ВИП	Тонкая кишка	28	Снижение сосудистого тонуса, активация панкреатической и кишечной секреции	Обуславливает развитие синдрома Вернера—Моррисона (водная диарея, гипокалиемия, ахлоргидрия)
Гастроингибирующий (глюкозозависимый инсулиотропный) пептид	Тонкая кишка	42	Стимуляция выработки инсулина, торможение секреции хлоридной кислоты и моторики желудка, выброса глюкозы печенью, всасывания жиров	Снижен при целиакии, допускается участие в патогенезе ожирения
Энтероглюкагон	Тонкая и толстая кишка	69	Трофическое действие на слизистую оболочку кишечника	Повышен при удалении или повреждении слизистой оболочки
Мотилин	Тонкая кишка	22	Стимуляция моторики желудка и кишечника	Повышен при диарее
Нейротензин	Тонкая кишка	13	Стимуляция секреции в тонкой кишке, торможение секреции хлоридной кислоты в желудке и инсулина	Повышен при синдроме мальабсорбции
Гастринолиберин	Желудок, тонкая кишка, поджелудочная железа	27	Стимуляция секреции гастрина, моторики желудка и панкреатической секреции, высвобождение холецистокинина, мотилина, нейротензина, инсулина, субстанции P, соматостатина	Не определены
Субстанция P (нейрокинин A)	Кишечник, гипоталамус, эпифиз	11	Стимуляция секреции поджелудочной и слюнных желез, расширение сосудов, медиация боли	Не определены
Панкреатический полипептид	Поджелудочная железа	36	Торможение панкреатической секреции, сокращения желчного пузыря, моторики желудка и кишечника	Снижен при внешней секреторной недостаточности поджелудочной железы, повышен при диарее
Соматостатин	Гипоталамус, поджелудочная железа, желудок	14, 28	Торможение желудочной и панкреатической секреции, выработка соматотропина, гастрин, гастроингибирующего интестинального пептида, инсулина, глюкагона и т. д.	Обуславливает развитие синдрома соматостатиномы (диспепсия, сахарный диабет, холелитиаз)

Название	Основная локализация	Молекулярные формы*	Действие	Уровень секреции, роль в патологии
Эндогенные опиаты (эндорфины)	Головной мозг, кишечник, желудок	5, 16, 17, 31	Торможение желудочной секреции, активация моторики кишечника, расслабление нижнего пищеводного сфинктера, стимуляция аппетита	Снижен при ожирении, повышен при голодании; Допускается участие в патогенезе синдрома раздраженной кишки

* Количество аминокислотных остатков в молекуле.

Гормоны вырабатываются клетками диффузной нейроэндокринной системы (термин введен в 1977 г. Пирсом), которые происходят из нервного гребешка и локализуются в слизистой оболочке пищеварительного канала и пищеварительных желез. Это обуславливает их тесную связь с нервной системой. Так, нейропептиды (субстанция Р, нейропептид Y, ВИП, гастринолиберин и др.) вырабатываются в органах пищеварения и принимают участие в регуляции секреторной функции и кровообращения этих органов. В ЦНС, как и в пищеварительной системе, функционируют субстанция Р, ВИП, гастрин, холецистокинин, нейротензин и др. Некоторые гормоны пищеварительной системы одновременно являются нейротрансммиттерами и могут достигать органов-мишеней как с кровью, так и по нервным волокнам. Также получены данные о возможной роли нарушения синтеза этих гормонов при патологии нервной системы, поэтому говорят о наличии "нейрокишечной оси".

Существует тесная связь между гормонами пищеварительной и эндокринной систем, в том числе и функцией гипоталамо-гипофизарной системы. Соматостатин, тормозящий выработку соматотропина, угнетает и продукцию некоторых гормонов пищеварительной системы. Связь с островками поджелудочной железы проявляется четким влиянием гастроингибирующего интестинального пептида и секретина на продукцию инсулина и глюкагона, что обуславливает важную роль гормонов пищеварительной системы в патогенезе ожирения и похудения. Стимуляция гастрином, холецистокинином и глюкагоном выработки кальцитонина определяет участие их в патогенезе нарушений кальциевого обмена.

Важной особенностью гормонов пищеварительной системы является поступление их в кровь и внешние секреты. Это обуславливает возможность влияния на клетки слизистой оболочки со стороны просвета органов пищеварения и тесную взаимосвязь нарушений внутренней и внешней секреции данных органов.

По многим признакам перечисленные гормоны подобны инкретам слюнных желез, которые также следует причислить к гормонам пищеварительной системы.

Выяснено, что нарушения продукции гормонов пищеварительной системы обуславливают тяжелые расстройства пищеварения, метаболизма и деятельности различных органов и систем организма. Больше всего изучены патологические процессы, связанные с возникновением опухолей, источником которых являются гормонпродуцирующие клетки органов пищеварения: гастринома (синдром Золлингера—Эллисона), вилома (синдром Вернера—Моррисона), соматостатинома (см. табл. 23).

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПЕЧЕНИ

Печень выполняет в организме различные функции, среди которых наиболее важными являются участие во всех видах обмена веществ, пищеварении, желчеобразовании и желчевыделении (экскреторная функция), гемодинамике, кроветворении и гемостазе. Значительна также защитная (барьерная) роль печени по отношению к инфекционным агентам и токсическим веществам, поступающим по системе воротной вены из пищеварительного канала. Все эти функции, направленные на сохранение гомеостаза, нарушаются при патологии печени, которая проявляется как *самостоятельными болезнями* (например, вирусный гепатит), так и *печеночными синдромами* (желтуха, холестаз, холемия, портальная гипертензия, печеночная кома и др.). Последние не только возникают при болезнях самой печени, но и сопровождают болезни других органов и систем (например, желтуха при гемолитической болезни новорожденных). В связи с этим различают *первичные* и *вторичные поражения печени*.

К *патологическим процессам, которые чаще всего лежат в основе болезней печени*, относятся:

- воспаление (гепатит);
- нарушение кровообращения в сосудах печени (тромбоз, эмболия воротной вены, печеночных вен, печеночной артерии);
- приобретенные и наследственные нарушения обмена веществ в эпителиоцитах печени (гепатоцитах) с развитием дистрофии и некроза (гепатоз);
- диффузное разрастание соединительной ткани (фиброз) на фоне дистрофии, некроза эпителиоцитов и перестройки структуры органа (цирроз);
- опухоли.

Этиология. Этиологическими факторами, вызывающими поражение печени, являются:

- инфекционные — вирусы (вирусных гепатитов А, В, С, D, Е, G, инфекционного мононуклеоза), возбудители туберкулеза, сифилиса, простейшие (лямблии, амёбы), грибы (актиномицеты), гельминты (эхинококк, аскариды);
- токсические — *вещества экзогенного* (алкоголь; лекарственные средства — ПАСК-натрий, сульфаниламидные препараты, цитостатики, салицилаты, биомицин, тетрациклин; промышленные яды — четыреххлористый углерод, хлороформ, мышьяк, фосфорорганические вещества, инсектофунгициды; растительные яды — афлатоксин, мускарин, алкалоиды гелиотропа) и *эндогенного* (продукты распада

тканей при ожоге, некрозе; токсические вещества при уремии, токсикозе беременных) *происхождения*;

- физические — ионизирующее излучение (лучевой гепатит), механическая травма;
- алиментарные — белковое, витаминное голодание, жирная пища;
- аллергические реакции — на введение вакцин, сывороток, пищевых и лекарственных аллергенов;
- нарушение кровообращения в печени местного (ишемия, венозная гиперемия, тромбоз, эмболия) и общего (при недостаточности кровообращения) характера;
- эндокринные и обменные нарушения в организме (сахарный диабет, голодание, ожирение);
- опухоли — первичные (гепатоцеллюлярный рак) и метастатические (вследствие рака желудка, легких, молочной железы, лейкозные инфильтраты);
- генетические дефекты обмена (наследственная ферментопатия), врожденные пороки анатомического положения и структуры печени;
- наследственные и приобретенные нарушения обмена микроэлементов (гемохроматоз, болезнь Вильсона).

В патогенезе поражений печени различной этиологии следует отметить некоторые общие закономерности:

- наличие двух основных механизмов возникновения патологии печени:
 - *прямое повреждение* печени (вирусами, химическими веществами, ядами, вследствие нарушения кровотока), которое характеризуется дистрофическими изменениями в ней, вплоть до некроза;
 - *аутоиммунное повреждение* в результате появления аутоантигенов (патологически измененных компонентов эпителиоцитов печени, преимущественно образующихся при прямом повреждении печени) и развития аутоиммунных реакций гуморального и клеточного типа, которые усугубляют поражение печени иммунным цитолизом при участии Т-киллеров и цитотоксических антител;
- определенная взаимосвязь патологических процессов в печени: как воспалительные (гепатит), так и обменно-дистрофические (гепатоз) поражения печени могут закончиться развитием цирроза;
- развитие печеночной недостаточности вследствие парциального или тотального нарушения ее функций;
- высокая частота сочетания патологии печени с патологией органов пищеварения, селезенки, что обусловлено анатомическими и функциональными связями между этими органами; так, вырабатываемая в печени желчь принимает участие в переваривании и всасывании компонентов пищи в кишечнике, обеспечивает двигательную функцию кишечника; в печени происходит промежуточный обмен продуктов гидролиза пищи, многие из которых депонируются в ней; вследствие того что печень и пищеварительный канал являются единой гепатоэнтеральной системой, поражение одной из частей данной системы обуславливает вовлечение в патологический процесс и другой (*гепатоэнтеральный синдром*); общность крово- и лимфообращения, иннервации и некоторых функций (кровообразование и кроверазрушение, барьерная функция, депонирование крови) связывает печень с селезенкой и часто служит причиной сочетанного поражения этих органов (*гепатолиенальный синдром*).

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Печеночная недостаточность — патологическое состояние, при котором функциональная деятельность печени не обеспечивает поддержание гомеостаза, что приводит к нарушению жизнедеятельности организма.

Классификация. На основании механизмов возникновения (*патогенеза*) различают следующие разновидности печеночной недостаточности:

- *печеночно-клеточную, или гепатоцеллюлярную* (при дистрофическом и некротическом поражении эпителиоцитов печени);
- *эксcretорную, или холестатическую*¹ (в результате нарушения желчеобразующей и желчевыделительной функций печени);
- *печеночно-сосудистую* (при нарушении кровообращения в печени вследствие тромбоза или эмболии воротной вены, печеночной артерии, печеночных вен либо общих циркуляторных нарушениях, например, при недостаточности кровообращения, шоке);
- *комбинированную* (вследствие сочетания нескольких механизмов в процессе развития функциональной печеночной недостаточности; например, холестаза может сопровождаться печеночно-клеточной и сосудистой печеночной недостаточностью).

Печеночная недостаточность может быть:

- *абсолютной*, в основе развития которой лежит уменьшение функциональных возможностей органа;
- *относительной*, возникающей вследствие несоответствия функциональных возможностей печени повышенным потребностям организма (например, при усиленном гемолизе эритроцитов, когда, несмотря на значительное усиление желчеобразования, возникает гемолитическая желтуха).

В зависимости от *степени нарушения функций* печеночную недостаточность подразделяют на:

- *тотальную* (нарушены все функции);
- *парциальную* (нарушены отдельные функции).

По клиническому течению печеночной недостаточности выделяют:

- *молниеносную* (развивается в течение нескольких часов);
- *острую* (на протяжении нескольких суток и недель);
- *хроническую* (в течение нескольких месяцев и лет).

Экспериментальные модели. *Печеночно-клеточная форма печеночной недостаточности* моделируется посредством:

- хирургического удаления печени (полного или частичного);
- токсического поражения печени гепатотропными ядами.

Полное удаление печени осуществляют в несколько этапов:

I — наложение обратной фистулы Экка—Павлова (анастомоз между воротной и нижней полой венами с перевязкой последней над анастомозом (рис. 67); переполнение печени кровью от всей нижней половины тела обуславливает раз-

¹Холестаз — нарушение оттока желчи с накоплением ее компонентов в печени и крови в результате снижения эксcretорной функции эпителиоцитов печени или механического препятствия оттоку желчи во внутрипеченочных желчных протоках (*внутрипеченочный холестаз*), а также вследствие механического нарушения оттока желчи во внепеченочных желчных протоках (*внепеченочный холестаз*).

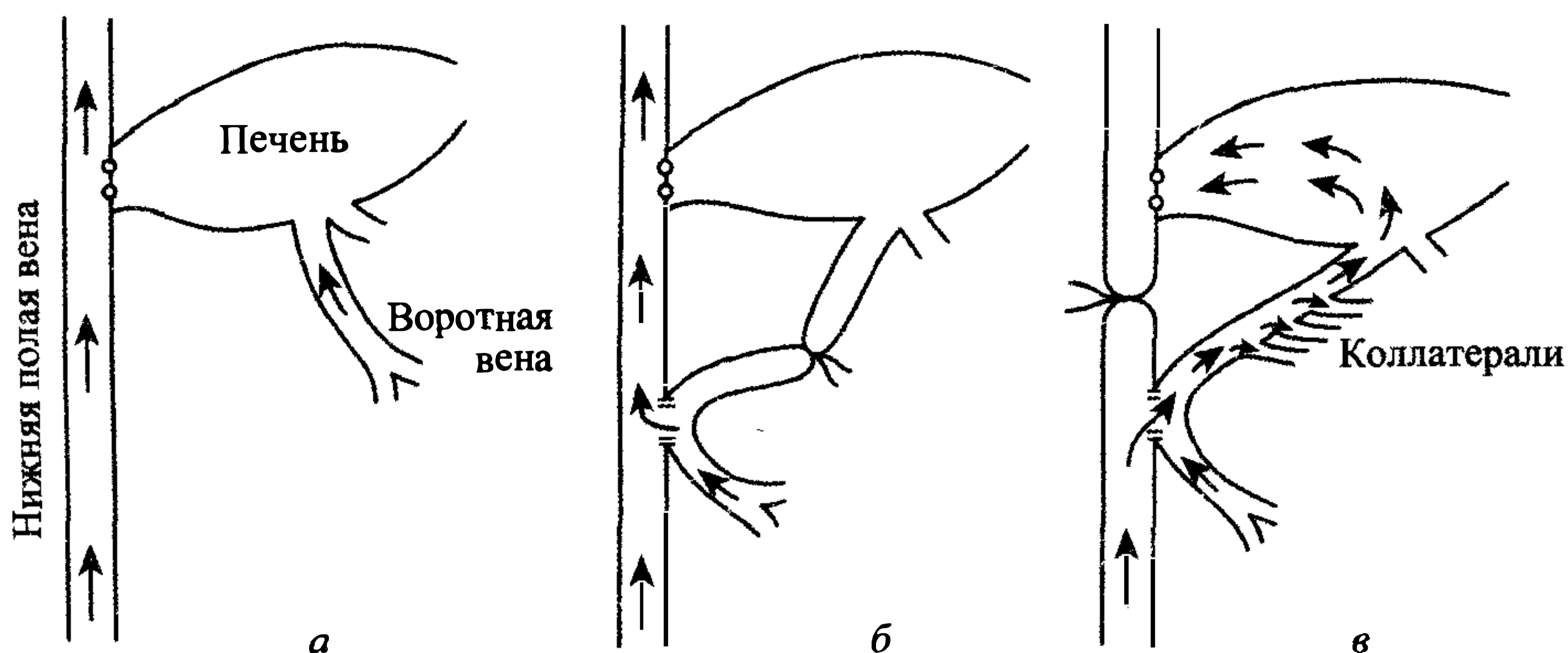


Рис. 67. Наложение сосудистых фистул (по К.М. Быкову):

а — сосуды до операции; б — прямая фистула (Экка); в — обратная фистула (Экка—Павлова)

витие коллатералей, отводящих кровь в верхнюю полую вену через *vv. thoracicae internae*);

II — перевязка воротной вены выше анастомоза через 4—6 нед.;

III — удаление печени.

После удаления печени собака погибает через 3—8 ч от гипогликемической комы. Введение глюкозы увеличивает продолжительность жизни животных до 40 ч; смерть наступает при симптомах недостаточности кровообращения и дыхания. На основании выявленных при этом изменений биохимического состава крови доказано участие печени в обмене веществ, свертывании крови и детоксикационных процессах.

Частичное удаление печени позволяет изучить особенности регенерации этого органа. Удаление 65 % массы печени обуславливает ее функциональную недостаточность, но на протяжении 4—8 нед. она полностью восстанавливает свою массу за счет гиперплазии сохранившейся части эпителиоцитов.

Токсическое повреждение печени достигается посредством введения гепатотропных ядов (четырёххлористый углерод, хлороформ, фосфор, тринитротолуол), вызывающих некроз и *постнекротический (токсический) цирроз печени*.

Холестатическую форму печеночной недостаточности моделируют путем *перевязки желчных протоков*. Так, подпеченочная (механическая) желтуха, сопровождающаяся *внепеченочным холестазом*, воспроизводится посредством перевязки общего желчного протока. Для моделирования *внутрипеченочного холестаза* животным вводят α -нафтилизотионат и другие вещества, затрудняющие отток желчи из печени. В обоих случаях развивается холестатическое повреждение эпителиоцитов печени, а в дальнейшем — *билиарный цирроз*.

Сосудистую форму печеночной недостаточности моделируют при нарушении в ней кровообращения посредством наложения фистулы Экка и Экка—Павлова (см. рис. 67), перевязки или частичного сужения печеночной артерии, воротной и печеночной вен.

Наложение прямой фистулы Экка заключается в создании анастомоза между воротной и нижней полыми венами и перевязке воротной вены над анастомозом. В результате прекращается поступление крови из сосудов пищевари-

ного канала в печень, кровоток в ней уменьшается вдвое, нарушается метаболическая функция (особенно белковый обмен; “мясное отравление”, по И.П. Павлову).

Перевязка печеночной артерии может вызвать смерть собак, поскольку вследствие ишемии печень инфицируется анаэробной микрофлорой кишечника с развитием массивного некроза. Введение антибиотиков предотвращает возникновение некроза. Через 10 дней после перевязки артериальные коллатерали становятся настолько развитыми, что кровообращение в печени восстанавливается, поступление кислорода становится достаточным для того, чтобы предотвратить развитие инфекции.

Моделирование портальной гипертензии (синдрома, который сопровождается сосудистую форму печеночной недостаточности) осуществляют путем *частичного сужения воротной вены, печеночных вен или нижней полой вены* выше впадения в нее печеночных вен. Последствиями этих сосудистых нарушений являются повышение давления в системе воротной вены, развитие портокавальных анастомозов, асцита, гипоксического повреждения эпителиоцитов печени и *портального цирроза*.

В условиях хронического эксперимента для изучения функциональной печеночной недостаточности (метаболической, защитной и др.) применяют *метод ангиостомии* (Ю.С. Лондон). К стенкам печеночной артерии, воротной и печеночной вен подшивают металлические канюли, свободный конец которых выводят наружу через переднюю брюшную стенку. В хроническом эксперименте через эти канюли осуществляют забор крови, поступающей в печень и отходящей от нее.

Для изучения функций печени в эксперименте также используют *метод перфузии изолированной печени*, проводят клинические исследования (пункционная биопсия печени, радионуклидное сканирование, УЗИ, биохимические и иммунологические исследования и др.).

Нарушение метаболической функции печени

Нарушение углеводного обмена при поражении печени заключается в торможении таких процессов, как:

- образование из глюкозы глюкозо-6-фосфата и его дальнейшая утилизация различными путями (преобразование глюкозы в гликоген, окисление в цикле Кребса (ЦТК) и пентозофосфатном цикле);
- биосинтез и расщепление гликогена;
- глюконеогенез;
- преобразование в глюкозу галактозы и других моносахаридов (фруктозы, маннозы);
- образование глюкуроновой кислоты.

По этиологии нарушения углеводной функции печени могут быть *приобретенными и наследственными*.

К основным механизмам развития приведенных нарушений, которые являются общими и для других нарушений метаболических процессов в печени, относятся следующие:

- повреждение патологическим процессом (воспаление, гепатоз, цирроз, опухоль, ишемия) эпителиоцитов печени, в которых осуществляются метаболические преобразования углеводов;
- дефицит субстратов (при голодании, нарушении переваривания и всасывания углеводов в кишечнике);
- недостаточное образование энергии (при гипоксии, гиповитаминозе, особенно дефиците пиридоксина, рибофлавина);
- снижение активности ферментов, катализирующих различные звенья углеводного обмена, вследствие замедления их синтеза;
- нарушение нейрогуморальной регуляции углеводного обмена (при сахарном диабете, патологии гипофиза, надпочечников и др.).

Основные клинические проявления:

- *изменение уровня глюкозы в крови (гипер- и гипогликемия);*
- *уменьшение запасов гликогена в печени* — главное депо глюкозы в организме; так, при сахарном диабете, для которого характерна гипергликемия, гликогенный резерв может уменьшаться в 50 раз; резкое его истощение, но на фоне гипогликемии, также наблюдается при полном голодании, при гепатите, циррозе, печеночной коме, наследственном агликогенозе (связанном с дефицитом гликогенсинтетазы), который может сопровождаться развитием коматозного состояния;
- *болезни накопления гликогена в печени; при наследственных гликогенозах дефицит глюкозо-6-фосфатазы (болезнь Гирке) и печеночной гликогенфосфорилазы (болезнь Герса) обуславливает резкий рост запасов гликогена в печени вследствие его неспособности расщепляться с высвобождением молекул глюкозы; это приводит к гепатогенной гипогликемии, вызывающей энергетическое голодание головного мозга с дальнейшим развитием умственной отсталости у детей;*
- *наследственные ферментопатии с нарушением метаболизма фруктозы (фруктоземия) и галактозы (галактоземия) (см. главу VII “Нарушение углеводного обмена”);*
- *метаболический ацидоз* в случае усиления анаэробного гликолиза в печени с накоплением метаболитов — лактата, пирувата, кислот из ЦТК и др. (при голодании, сахарном диабете, гепатитах, синдроме портальной гипертензии).

Нарушения жирового (липидного) обмена при болезнях печени могут протекать в виде:

- замедления гидролиза и всасывания липидов пищи в кишечнике вследствие недостаточного поступления желчных кислот при патологии желчеобразования и желчевыделения (при печеночной и подпеченочной желтухе);
- нарушения синтеза и расщепления жирных кислот, триглицеридов (нейтральных жиров), фосфолипидов, гликолипидов, липопротеидов, холестерина (при гепатитах, циррозе);
- активации синтеза и нарушения утилизации кетоновых тел (см. главу VIII “Нарушение жирового обмена”).

Основные клинические проявления:

- *изменение липидного состава крови* в виде:
 - *транспортной гиперлипемии*, которая наблюдается в случае уменьшения запасов гликогена в печени при сахарном диабете, голодании;

— *гиперлипопротеидемии* с повышением уровней ЛПНП, ЛПОНП в крови вследствие активации их синтеза в эпителиоцитах печени из жирных кислот, поступающих в печень из кишечника при избыточном их содержании в пище (такой вид гиперлипопротеидемии обуславливает развитие атеросклероза);

— *гиперхолестеринемии* в результате нарушения экскреции холестерина с желчью в случае холемического синдрома (при механической желтухе);

— *гипохолестеринемии* при патологических процессах в печени (гепатит, цирроз), когда замедляется биосинтез холестерина из ацетил-КоА (этот процесс преимущественно происходит в печени), который влияет на процессы образования из холестерина желчных кислот, холекальциферола (витамина D₃), кортикостероидов, половых гормонов и служит причиной соответствующих нарушений;

- *гиперкетонемия* и *кетонурия* вследствие повышенного синтеза в печени кетоновых тел из ацетил-КоА, а также замедление их утилизации (кетонемическая кома — при сахарном диабете, кетоз — при голодании, печеночной коме);

- *жировой гепатоз* (жировая дистрофия печени, ожирение печени), для которого характерны накопление жира в эпителиоцитах и межклеточном веществе печени, диффузное или очаговое ее ожирение вследствие угнетения синтеза белков и, как следствие, нарушение биосинтеза липопротеидов — транспортных форм липидов;

- *стеаторея* — усиленное выведение жиров с калом вследствие нарушения их всасывания в кишечнике при ахолическом синдроме.

Нарушение белкового обмена при патологии печени проявляется изменениями процессов:

- синтеза белков (в том числе белков плазмы крови, свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови);

- дезаминирования, трансаминирования и декарбоксилирования аминокислот;

- образования мочевины из продуктов азотистого (главным образом белкового) катаболизма.

Основные клинические проявления:

- *гипопротеинемия* вследствие замедления синтеза альбуминов и α- и β-глобулинов (в норме в эпителиоцитах печени синтезируется весь альбумин плазмы крови, 75—90 % — α-глобулинов и 50 % — β-глобулинов);

- *диспротеинемия* в результате нарушения соотношения отдельных фракций белков сыворотки крови;

- *печеночный отек*, развитие которого обусловлено снижением онкотического давления крови при гипоальбуминемии;

- *геморрагический синдром* при угнетении синтеза белковых факторов свертывания крови (факторов I, II, V, VII, IX, X, XI, XII, XIII);

- *повышение уровня свободных аминокислот в крови (аминоацидемия) и моче (аминоацидурия)*, изменение качественного состава аминокислот сыворотки крови при диффузных и, особенно, некротических поражениях печени, когда в ней нарушаются окислительное дезаминирование и трансаминирование аминокислот;

- *гиперазотемия* (повышение концентрации остаточного азота в крови) за счет аминокислот и *гипераммониемия* (повышение уровня аммония в крови) вследствие нарушения синтеза мочевины и белков (*продукционная азотемия*) — показатель тяжелой печеночной недостаточности, как правило, при повреждении 80 % (и более) ее паренхимы;

• *повышение концентрации в крови некоторых ферментов* (γ -глутамилтранспептидазы, аминотрансфераз и др.) вследствие разрушения эпителиоцитов печени при гепатите, циррозе, опухолях.

Нарушения обмена витаминов (см. главу XIII “Патологическая физиология обмена витаминов”) при патологии печени проявляются:

- замедлением всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, E, К) вследствие нарушения желчевыделительной функции печени;
- нарушением синтеза витаминов и образования их биологически активных форм (ретинола из каротина, пиридоксальфосфата — активной формы витамина B₆, коэнзима А из пантотеновой кислоты и др.);
- нарушением депонирования витаминов (ретинола, цианокобаламина, фолиевой и никотиновой кислот и т. д.) и выведения их из организма.

Основные клинические проявления:

- *гиповитаминозы* с соответствующей симптоматикой вследствие дефицита жирорастворимых витаминов (например, геморрагический синдром при гиповитаминозе К);
- *нарушение биологического окисления и образования энергии* при дефиците витаминов группы В, большинство которых выполняют коферментную функцию;
- *усиление пероксидного окисления липидов* с дальнейшим повреждением паренхимы печени при дефиците антиоксиданта витамина E;
- *нарушение эритроцитопоеза* при дефиците B₁₂ и фолиевой кислоты (дефицитные анемии).

Нарушения обмена гормонов и БАВ при патологии печени могут быть результатом:

- нарушения в печени синтеза гормонов (например, тирозина, который образуется в эпителиоцитах печени из фенилаланина и является предшественником тироксина, трийодтирониона, катехоламинов) и транспортных белков гормонов (например, транскортина, связывающего 90 % глюкокортикоидов);
- нарушения инактивации гормонов посредством, например, конъюгации стероидных гормонов с глюкуроновой и сульфатной (серной) кислотами, ферментативного окисления катехоламинов под влиянием аминоксидаз, расщепления инсулина протеиназами и др.;
- замедления инактивации БАВ (например, окислительного дезаминирования серотонина, гистамина).

Основные клинические проявления:

- *эндокринная патология;*
- *усиление аллергии* при замедлении дезаминирования БАВ в патологически измененных эпителиоцитах печени.

Нарушение обмена микроэлементов (см. главу XII “Патологическая физиология обмена микроэлементов”) при болезнях печени связано с изменением:

- депонирования в печени железа (в форме ферритина), меди, цинка, кобальта, молибдена, марганца и др.;
- синтеза транспортных белков микроэлементов (трансферрина, церулоплазмينا);
- экскреции микроэлементов с желчью.

Основные клинические проявления:

- *гемохроматоз, гемосидероз* при накоплении в печени железа и накопление меди при болезни Вильсона с активацией пероксидного окисления липидов и белков и дальнейшим развитием цирроза и гепатомегалии;
- *железодефицитная анемия* в результате нарушения депонирования железа при тяжелых поражениях печени.

Нарушение защитной функции печени

Нарушение защитной функции печени является следствием снижения:

- фагоцитарной и цитотоксической активности звездчатых макрофагов (макрофагоцитов, которые составляют 85 % общего количества макрофагов организма);
- цитотоксической активности больших гранулосодержащих лимфоцитов (pit cells, или луночные клетки печени, которые осуществляют противовирусный и противоопухолевый иммунный ответ);
- детоксикационной (обезвреживающей) антитоксической функции печени;
- клиренсной функции — выборочного захвата эпителиоцитами печени отдельных веществ из крови без их химического преобразования и дальнейшего выведения с желчью;
- экскреторной функции — выведение токсических веществ с желчью.

К основным клиническим проявлениям недостаточности фагоцитарной функции звездчатых макрофагов и цитотоксической активности лимфоцитов (pit cells) печени относятся:

- *снижение стойкости организма к инфекционным факторам;*
- *септицемия* (до инфекционно-токсического шока);
- *метастатическое поражение* печени;
- *повышение частоты возникновения аллергии* и усиление ее проявлений, обусловленное нарушением захвата из крови и разрушением макрофагами печени веществ с антигенными свойствами и иммунных комплексов.

Ослабление детоксикационной функции печени — биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных токсинов¹ в менее токсичные для организма вещества — связано с нарушением следующих ее метаболических функций:

- синтеза мочевины, в процессе которого происходит обезвреживание аммония;
- реакций микросомального окисления (биотрансформация полициклических ароматических углеводородов с канцерогенными свойствами, пестицидов, амидопирин, эфедрин и др.) и восстановления (нейтрализация нитро- и азосоединений);
- реакций ацетилирования (обезвреживания сульфаниламидных препаратов) и гидролиза (расщепления алкалоидов, сердечных гликозидов);
- реакций метилирования (производных пуринов);

¹Ксенобиотики (от греч. *ξένος* — чужой, *βίος* — жизнь) — вещества различного происхождения, которые токсично влияют на организм в целом или отдельные его ткани. К ним относятся фармацевтические и косметические средства, промышленные яды, пестициды, радионуклиды, пищевые добавки (красители, консерванты), средства бытовой химии. Эндогенные токсины — токсические продукты метаболизма, образующиеся в организме (например, желчные пигменты), а также вещества, образующиеся в результате гниения белков в толстой кишке (фенолы, индол) под влиянием микроорганизмов.

- реакций конъюгации с образованием парных соединений с глюкуроновой кислотой, глицином, цистеином, таурином (происходит детоксикация непрямого билирубина, скатола, фенола, индола, серотонина и др.);
- преобразования водонерастворимых веществ в растворимые соединения, которые могут выводиться из организма с желчью и мочой и другими путями экскреции.

К ослаблению детоксикационной функции печени приводят:

- повреждение эпителиоцитов печени — основного места обезвреживания ксенобиотиков и эндогенных токсинов;
- снижение активности ферментов, катализирующих реакции детоксикации;
- дефицит энергии.

Основными **клиническими проявлениями** могут быть:

- *печеночная энцефалопатия*, для которой характерны нарушения психики, сознания, двигательные расстройства (тремор, атаксия, ригидность мышц) и которая при тяжелом течении может перейти в *печеночную кому*;
- *повышение чувствительности организма к различным лекарственным средствам* — хинину, морфину, барбитуратам, препаратам наперстянки и др., которые вследствие недостаточной их детоксикации в печени накапливаются в организме, вызывая медикаментозную интоксикацию;
- *образование еще более токсичных веществ* в процессе метаболических преобразований токсических соединений в эпителиоцитах печени (метаболиты некоторых лекарственных средств, например изониазида).

Печеночная кома — патологическое состояние, обусловленное токсическим поражением ЦНС с глубокими расстройствами ее функций (потеря сознания, отсутствие рефлексов, развитие судорог), нарушением кровообращения и дыхания, которые возникают вследствие тяжелой печеночной недостаточности.

Классификация. В зависимости от причин и механизмов развития выделяют три вида печеночной комы:

- *печеночно-клеточную, или паренхиматозную* (в результате массивного некроза эпителиоцитов печени, например, при вирусных гепатитах, токсической дистрофии печени, циррозе, острых нарушениях печеночного кровотока);
- *портокавальную, или “шунтовую”* (при поступлении по портокавальным анастомозам в общий кровоток веществ, которые в норме обезвреживаются в печени), возникающую при синдроме портальной гипертензии;
- *смешанную* (при некрозе паренхимы печени и наличии портокавальных анастомозов у больных циррозом).

В эксперименте печеночную кому моделируют с помощью методики удаления и токсического поражения печени, прямой фистулы Экка (“мясное отравление” собак).

Патогенез. Основными патогенетическими звеньями печеночной комы являются:

- *увеличение содержания в крови нейротоксических веществ*, которые образуются в самой печени при разрушении ее паренхимы или поступают из кишечника в печень и не обезвреживаются в ней вследствие нарушения детоксикационной функции эпителиоцитов печени при наличии шунтов между воротной, верх-

ней и нижней полыми венами, что позволяет этим веществам поступать из кишечника в общий кровоток, минуя печень.

К нейротоксическим веществам относятся:

- *ионы аммония* (NH_4^+); при патологии печени нарушается ее мочевинообразующая функция: аммоний, который образуется в организме в результате метаболизма белков, не принимает участие в орнитинном цикле и не превращается в мочевины, из-за чего в избыточном количестве накапливается в крови (*гипераммониемия* — свыше 40 мкмоль/л). В митохондриях клеток головного мозга аммоний соединяется с α -кетоглутаровой кислотой (вначале образуется глутаминовая кислота, а затем глутамин). Это вызывает дефицит α -кетоглутаровой кислоты и нарушение ЦТК, что обуславливает снижение активности аэробного окисления глюкозы и синтеза АТФ и, следовательно, ухудшение энергетического обеспечения нейронов;

- *белковые метаболиты* (фенолы, индол, скатол, амины, производные метионина), которые образуются в кишечнике, не инактивируются при патологии печени и оказывают токсическое влияние на нейроны;

- *низкомолекулярные жирные кислоты* (масляная, капроновая, валериановая), которые, взаимодействуя с липидами, входящими в состав мембраны нейронов, тормозят передачу возбуждения;

- *производные пировиноградной и молочной кислот* (ацетоин, бутиленгликоль);

- *усиление синтеза ложных нейромедиаторов* (октопамина, β -фенилэтиламина, тирамина); ложные нейромедиаторы образуются из ароматических аминокислот (фенилаланина, триптофана, тирозина), в большом количестве поступающих в головной мозг вследствие нарушения их метаболизма при патологии печени; они тормозят ферменты, которые в нормальных условиях обеспечивают преобразование тирозина в ДОФА (диоксифенилаланин), а затем в дофамин и норадреналин; уменьшение количества физиологических нейромедиаторов (норадреналин, дофамин) обуславливает тяжелое нарушение функций ЦНС, которое также усиливается вследствие избыточного синтеза серотонина из триптофана (серотонин является нейромедиатором, который влияет на психоэмоциональные реакции);

- *гипогликемия* (в результате ослабления глюконеогенеза в патологически измененных эпителиоцитах печени), приводящая к усилению дефицита энергии в клетках головного мозга;

- *гипоксия* циркуляторного и тканевого типа;

- *нарушение КОС и водно-электролитного обмена*; при нарушении метаболической функции печени нередко наблюдается *негазовый ацидоз* вследствие накопления пировиноградной, молочной, трикарбоновых, жирных кислот, кетоновых тел; раздражение дыхательного центра кислыми веществами и ионами аммония может обусловить гипервентиляцию с дальнейшим развитием *газового алкалоза* и отрицательным влиянием гипокапнии на мозговой кровоток, что усиливает гипоксию головного мозга и нарушения функций нервной системы при печеночной коме; *вторичный гиперальдостеронизм*, возникающий при ослаблении метаболизма альдостерона в патологически измененной печени, вызывает нарушение водно-электролитного обмена (усиление реабсорбции Na^+ в канальцах нефрона) и КОС (*негазовый алкалоз*).

Нарушение желчеобразующей и желчевыделительной функций печени

Печеночные клетки секретируют желчь, в состав которой входят вода, желчные кислоты (в качестве желчных солей), желчные пигменты, холестерин, фосфолипиды, жирные кислоты, муцин и другие вещества.

Печень принимает участие в образовании, метаболизме и экскреции желчных пигментов (схема 31).

В звездчатых макрофагах печени, макрофагах костного мозга, селезенки из гемоглобина разрушенных эритроцитов образуется вердоглобин, который после отщепле-

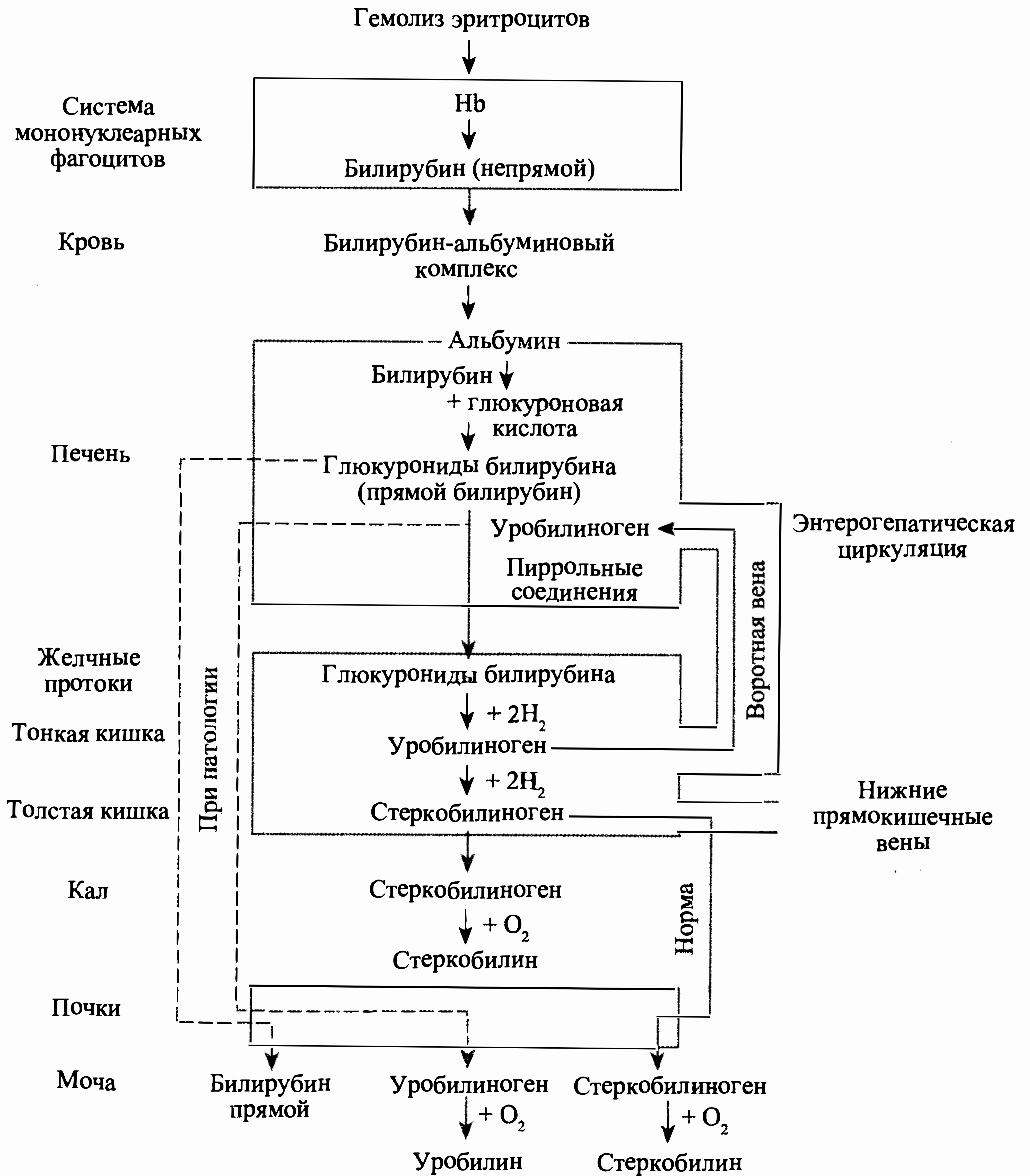


Схема 31. Образование и выделение желчных пигментов

ния атома железа и глобина превращается в биливердин, а тот, восстанавливаясь, — в *билирубин*. В крови билирубин соединяется преимущественно с альбумином, образуя комплекс, который называется *неконъюгированным непрямым билирубином* (непрямой, поскольку окраску с диазореактивом Эрлиха дает только после осаждения белка). В норме он составляет 75 % общего билирубина крови (1,7—20,5 мкмоль/л при определении по методу Ендрашика), нетоксичный, не проникает в головной мозг. *Свободный билирубин*, не включенный в билирубин-альбуминный комплекс, нерастворим в воде, но легко растворяется в липидах мембран и проникает через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, где может поражать клетки ЦНС. Однако в норме концентрация свободного билирубина в крови очень низкая, а способность альбумина связывать его — настолько высока, что он не оказывает токсического действия.

Возле сосудистого полюса эпителиоцитов печени происходит захват из крови прямого билирубина, от которого в цитоплазматической мембране отделяется альбумин. В переносе билирубина через мембрану клетки, а затем из цитоплазмы в мембрану эндоплазматической сети эпителиоцитов печени¹ принимают участие белки Y (лигандин) и Z, которые являются глутатионтрансферазами. В мембране эндоплазматической сети происходит конъюгация билирубина с уридиндифосфоглюкуроновой кислотой под действием фермента УДФ-глюкуронозилтрансферазы и образуется моноглюкуронид билирубина. Возле билиарного полюса эпителиоцита моноглюкуронид билирубина переходит через гепатоканаликулярную мембрану в желчь против градиента концентрации, создаваемого желчными кислотами (энергозависимый процесс). В желчных капиллярах из двух молекул моноглюкуронида билирубина образуется диглюкуронид билирубина. Таким образом, в желчи образуется *конъюгированный с уридиндифосфоглюкуроновой кислотой билирубин* (в основном диглюкуронид билирубина), который еще имеет название *прямого*, поскольку дает прямую реакцию с диазореактивом Эрлиха. Прямой билирубин (0,86—5,1 мкмоль/л) составляет около 25 % общего билирубина сыворотки крови.

Во внепеченочных протоках, желчном пузыре и главным образом в тонкой кишке под действием ферментов кишечной микрофлоры от диглюкуронида билирубина отщепляется глюкуроновая кислота (деконъюгация), билирубин проникает в кровь, а оставшийся диглюкуронид билирубина восстанавливается до *мезобилиногена* (*уробилиногена*), часть которого всасывается через кишечную стенку в кровь и из воротной вены поступает в печень (*энтерогепатическая циркуляция*), где разрушается до пиррольных соединений. Поскольку в норме уробилиноген не попадает в общий кровоток, его нет и в моче. Большая часть уробилиногена в толстой кишке восстанавливается до *стеркобилиногена*, который выводится с калом в виде окисленной формы — *стеркобилина* (пигмент желтого цвета). Незначительное количество стеркобилиногена проникает в кровь в нижнем отделе толстой кишки и по нижним прямокишечным венам поступает в систему нижней полой вены, после чего выводится с мочой. В норме в моче содержатся следы стеркобилина (1—4 мг/сут.). В клинической практике этот стеркобилин принято называть *уробилином* как продукт обмена билирубина, который выводится с мочой.

Нарушение желчеобразующей функции печени проявляется усилением или угнетением секреции желчи эпителиоцитами органа и реабсорбцией ее компонентов, влияющей на количество и состав желчи.

Уменьшение желчеобразования и изменение состава желчи могут быть обусловлены:

¹Биохимическим эквивалентом мембран эндоплазматической сети эпителиоцитов печени является микросомная фракция, полученная дифференциальным центрифугированием. Это стало основой классификации видов печеночной желтухи.

- поражением печени и желчных протоков в виде их дистрофии и деструкции (при гепатите, гепатозе, холецистите), что приводит к нарушению синтеза компонентов желчи (билирубина, желчных кислот), секреторной функции эпителиоцитов печени и реабсорбции компонентов желчи;
- экзогенными и эндогенными факторами, которые нарушают энергетический обмен в организме (гипоксия, перегревание, гипотермия, отравление цианидами) и влияют на синтез компонентов желчи, их секрецию эпителиоцитами и реабсорбцию (энергозависимые процессы);
- изменениями нейрогуморальной регуляции при усилении тонуса симпатической части автономной нервной системы, снижении выработки и выделения секретина;
- патологическими процессами в тонкой кишке, действием антибиотиков, которые угнетают ферментативную активность кишечной микрофлоры, уменьшают энтерогепатическую циркуляцию компонентов желчи и, как результат, концентрацию их в желчи;
- белковым голоданием;
- приемом лекарственных средств (эстрогены в высоких дозах, антимикобактериальные, сульфаниламидные препараты и др.), тормозящих гидроксилирование желчных кислот и их секрецию.

Усиление секреции желчи наблюдается в случае:

- повышения тонуса блуждающего нерва, усиления инкреции секретина;
- влияния алиментарных факторов (жиры, яичный желток);
- приема некоторых лекарственных растений и препаратов (настой кукурузных рыльцев, сорбит, аллохол и др.).

Причинами **нарушения желчевыделения** в двенадцатиперстную кишку могут быть:

- механическое препятствие оттоку желчи — сдавление желчных протоков извне (например, опухолью головки поджелудочной железы, воспаленной тканью, рубцом) или закупорка их (камнем, гельминтами, густой желчью);
- нарушение иннервации желчных протоков — гипер- или гипокинетическая дискинезия (например, замедление желчевыделения вследствие сокращения мышечных элементов шейки желчного пузыря);
- нарушение гуморальной регуляции желчевыделения (например, усиление желчевыделения вследствие гиперпродукции секретина, холецистокинина, мотилина);
- холецистэктомия (после удаления желчного пузыря желчь постоянно выделяется непосредственно в двенадцатиперстную кишку).

Патофизиологические синдромы, обусловленные нарушением желчеобразования и желчевыделения

Нарушения желчеобразования и желчевыделения проявляются такими синдромами, как *желтуха, холемия, ахолия, дисхолия*.

Желтуха (icterus) — синдром, возникающий при повышении концентрации билирубина в крови (*гипербилирубинемия*), для которого характерна желтая окраска кожи, слизистых оболочек, особенно склер, вследствие отложения в них желчных пигментов.

Классификация. В зависимости от первичной локализации патологического процесса и механизма возникновения выделяют следующие виды желтухи:

- *предпеченочную (надпеченочную)*, вызванную повышенной продукцией билирубина преимущественно вследствие усиления распада эритроцитов (*гемолитическая желтуха*), и реже — в результате нарушения транспорта билирубина в плазме крови и его избыточного образования с помощью дополнительных (шунтовых) путей;

- *печеночную (паренхиматозную)*, обусловленную нарушением захвата, конъюгации и экскреции билирубина эпителиоцитами печени вследствие повреждения их при различных патологических процессах (*гепатоцеллюлярная желтуха*), внутрипеченочного холестаза (*холестатическая желтуха*), а также наследственных и приобретенных дефектов структуры мембран эпителиоцитов и ферментов, которые принимают участие в метаболизме и транспорте билирубина в клетках печени (*энзимопатическая желтуха*);

- *постпеченочную (подпеченочную, механическую, обтурационную, холестатическую)*, возникающую при затруднении оттока желчи по внепеченочным желчным протокам.

Предпеченочная желтуха

Классификация. По механизму возникновения различают следующие виды предпеченочной желтухи:

- *гемолитическая желтуха*, которая развивается в результате повышенного распада (гемолиза) эритроцитов;

- *шунтовая желтуха (шунтовая гипербилирубинемия)*, вызванная избыточным образованием так называемого шунтового (неконъюгированного) билирубина из гемоглобина аномальных эритроцитов вследствие неэффективного эритропоэза или из гема таких гемопротейнов, как миоглобин, цитохромы, каталаза, пероксидаза;

- *транспортная желтуха*, обусловленная нарушением транспорта билирубина в плазме крови при недостаточном образовании билирубин-альбуминового комплекса вследствие резкого снижения уровня альбумина в крови или разрыва связи между билирубином и альбумином.

Этиология. Причинами возникновения *гемолитической желтухи* являются те же факторы, которые обуславливают гемолиз эритроцитов и развитие гемолитической анемии.

Причиной развития *шунтовой предпеченочной желтухи* могут быть:

- неэффективный эритропоэз при V_{12} -дефицитной анемии, сопровождающийся усиленным гемолизом мегалобластов костного мозга, а также мегалоцитов в крови и селезенке, что обуславливает повышенный синтез неконъюгированного билирубина;

- значительные травмы, гематомы, инфаркты при нарушениях кровотока в различных органах (например, легких, сердце), когда билирубин образуется из гема миоглобина.

Одной из распространенных причин возникновения *транспортной предпеченочной желтухи* является дефицит альбумина при белковом голодании, у недоношенных детей.

Патогенез (рассматривается на примере *гемолитической желтухи*). В результате усиленного внутрисосудистого и внесосудистого гемолиза эритроцитов в звездчатых макрофагах печени, макрофагах селезенки, костного мозга образуется такое большое количество неконъюгированного (непрямого) билирубина, который эпителиоциты печени не способны полностью изъять из крови и связать с уридиндифосфоглюкуроновой кислотой (*относительная недостаточность печени*). Кроме того, гемолитические яды часто являются и гепатотоксическими веществами, а в пораженных эпителиоцитах печени метаболизм и транспорт билирубина нарушены. В крови повышается концентрация *непрямого билирубина*, который не выводится с мочой, поскольку связан с альбумином плазмы. Может повыситься уровень конъюгированного (прямого) билирубина в случае его обратной диффузии в кровь после того, как эпителиоциты печени оказываются уже неспособными экскретировать прямой билирубин в желчь.

При очень высокой непрямой гипербилирубинемии (260—550 мкмоль/л), когда не весь билирубин вовлекается в билирубин-альбуминовый комплекс, развивается так называемая *ядерная желтуха* (окрашивание желчными пигментами, т. е. свободным билирубином, ядер головного мозга) с поражением ЦНС и неврологической симптоматикой (*энцефалопатия*). Это особенно характерно для гемолитической болезни (анемии) новорожденных при Rh-антигенной несовместимости эритроцитов матери и плода. Токсическое действие свободного билирубина на нервную систему может проявляться и в случае незначительного возрастания уровня билирубина в крови на фоне гипоальбуминемии, повышения проницаемости мембран нервных клеток (например, при гипоксии, ацидозе).

При гемолитической желтухе в печени, желчных протоках и кишечнике синтезируется избыточное количество глюкуронидов билирубина, уробилиногена, стеркобилиногена, в крови повышается уровень стерко- и уробилиногенов. Наблюдается *гиперхолия* (усиленная экскреция желчи в кишечник), которая служит причиной избыточного выведения стеркобилина и уробилина с калом и мочой, что обуславливает их темную окраску. Однако при этом отсутствуют холецистический синдром (желчные кислоты в кровь не поступают) и нарушение кишечного пищеварения как при ахолическом синдроме.

Печеночная желтуха

Классификация. По отношению к мембране эндоплазматической сети эпителиоцитов печени, биохимическим эквивалентом которой является микросомальная фракция, выделяют несколько *патогенетических вариантов* печеночной желтухи:

- желтуха вследствие *нарушения захвата* билирубина эпителиоцитами печени (премикросомная абсорбционная желтуха);
- желтуха, вызванная *нарушением конъюгации* билирубина с уридиндифосфоглюкуроновой кислотой в мембране эндоплазматической сети эпителиоцитов печени (микросомная конъюгационная желтуха);
- желтуха вследствие *нарушения экскреции* билирубина из эпителиоцитов печени в желчные протоки (постмикросомная экскреционная желтуха);
- желтуха, обусловленная *комбинированным нарушением захвата, конъюгации и экскреции* билирубина эпителиоцитами печени.

Этиология. Причиной возникновения печеночной желтухи прежде всего являются факторы, обуславливающие повреждение эпителиоцитов, — инфекция, токсические, в том числе лекарственные, вещества, внутрипеченочный холестаза, а также наследственный дефект механизмов захвата, конъюгации и выведения билирубина из эпителиоцитов печени. Некоторые причины указаны при рассмотрении патогенеза отдельных видов печеночной желтухи.

Патогенез. Желтуха вследствие нарушения захвата билирубина эпителиоцитами печени. В ее развитии важное значение имеют следующие механизмы:

- уменьшение содержания в эпителиоцитах печени транспортных Y- и Z-белков, которые обеспечивают перенос билирубина через цитоплазматическую мембрану из крови в клетку (причиной может быть белковое голодание, а также недостаточный синтез у новорожденных в первые дни жизни белка Y как главного переносчика билирубина);

- конкурентное торможение захвата билирубина (рентгеноконтрастными веществами, некоторыми лекарственными, например антигельминтными, средствами);

- генетически детерминированное нарушение структуры мембраны сосудистого полюса эпителиоцитов печени (это приводит к изменению проницаемости мембраны), расщепления в ней билирубин-альбуминового комплекса и перенос билирубина в эпителиоцит; при *наследственном синдроме Жильбера—Мейленграхта*, обусловленном различными генетическими дефектами, наблюдается и нарушение способности эпителиоцитов к захвату неконъюгированного билирубина — так называемая *абсорбционная желтуха*).

При этом виде желтухи неконъюгированный билирубин не попадает в эпителиоциты печени, не происходит его конъюгация, результатом чего является *гипербилирубинемия* за счет накопления *непрямого билирубина* в крови, а также *уменьшение содержания стеркобилина в моче и кале* вследствие нарушения образования глюкуронидов билирубина в эпителиоцитах и, следовательно, их производных в желчных протоках и кишечнике (уменьшается интенсивность окраски кала).

Желтуха вследствие нарушения конъюгации билирубина с уридиндифосфоглюкуроновой кислотой в мембране эндоплазматической сети эпителиоцитов печени. Основным механизмом возникновения этой желтухи — снижение активности УДФ-глюкуронилтрансферазы, которая катализирует конъюгацию билирубина.

Причинами развития данного вида печеночной желтухи может быть:

- задержка экспрессии генов, кодирующих УДФ-глюкуронилтрансферазу у недоношенных детей;

- угнетение эстрогенами активности УДФ-глюкуронилтрансферазы вследствие ее конкуренции с билирубином за связь с ферментом, который вызывает желтуху у детей грудного возраста, получающих материнское молоко с высоким содержанием эстрогенов;

- прием некоторых лекарственных средств (викасола), обуславливающих конкурентное торможение активности фермента;

- наследственный (по аутосомно-рецессивному типу) дефицит УДФ-глюкуронилтрансферазы (*синдром Криглера—Найяра*).

Отсутствие или снижение активности УДФ-глюкуронилтрансферазы обуславливает *нарушение образования прямого билирубина в эпителиоцитах* печени и *повышение в крови концентрации неконъюгированного (непрямого) билирубина*. Одно-

временно в желчи уменьшается количество диглюкуронидов билирубина, что приводит к замедлению выведения стеркобилина с калом и мочой.

Высокий уровень непрямого билирубина (например, при синдроме Криглера—Найяра) вызывает тяжелую энцефалопатию вследствие развития *ядерной желтухи*, обусловленной избыточным количеством свободного билирубина, его способностью проникать через гематоэнцефалический барьер в головной мозг и откладываться в сером веществе, особенно в полушариях и стволе головного мозга.

Желтуха вследствие нарушения экскреции билирубина из эпителиоцитов печени в желчные протоки. Основным механизмом развития этой желтухи заключается в нарушении транспорта глюкуронидов билирубина из эпителиоцитов в желчь.

Причиной данного вида желтухи может быть как нарушение проницаемости цитоплазматической мембраны в зоне билиарного полюса эпителиоцитов печени (в случае цитолиза эпителиоцитов, разрыва желчных капилляров, сгущения желчи и обтурации внутрипеченочных желчных протоков при внутрипеченочном холестазах), так и генетические дефекты ферментов транспорта глюкуронидов билирубина из эпителиоцитов печени в желчные капилляры.

Изолированное нарушение выведения прямого билирубина наблюдается при аутосомно-рецессивных *наследственных синдромах Дабина—Джонсона и Ротора (экскреционная желтуха)*.

При этих синдромах из-за дефекта АТФ-зависимой транспортной системы конъюгированный билирубин не экскретируется в желчные капилляры, а в избыточном количестве попадает в кровь. Возникает гипохолемический синдром, при котором снижается выведение стеркобилина с калом и мочой. Для синдрома Дабина—Джонсона, кроме того, характерно откладывание в печени липохромного пигмента.

Желтуха вследствие комбинированного нарушения захвата, конъюгации и экскреции билирубина эпителиоцитами печени. Основные механизмы возникновения этой желтухи — повреждение клеток печени (*гепатоцеллюлярная желтуха*) и внутрипеченочный холестаз (*холестатическая желтуха*).

Причинами развития комбинированного (по патогенезу) вида печеночной желтухи, который наблюдается чаще всего, могут быть гепатиты вирусного, паразитического (токсоплазмоз), токсического (в том числе медикаментозного и алкогольного) происхождения, гепатозы, циррозы печени (например, первичный билиарный цирроз), инфильтрация печени при лейкозе и др.

С повреждением печеночных клеток связано образование сообщения между желчными протоками, кровеносными и лимфатическими сосудами, которое вызывает попадание желчи в кровь (*холемический синдром*) и частично — в желчные протоки. При этом желчь частично или полностью не поступает в кишечник (*гипохолемический* или *ахолемический синдром*). Отек в области перипортального пространства также может стать причиной обратного всасывания желчи из желчных капилляров в кровь. Набухшие клетки сдавливают желчные протоки, создавая механическое препятствие оттоку желчи; развивается *внутрипеченочный холестаз*. Метаболизм и функции печеночных клеток нарушаются.

При гепатоцеллюлярной и холестатической печеночной желтухе наблюдаются следующие *изменения содержания желчных пигментов и желчных кислот в крови, моче и кале*:

- *гипербилирубинемия*; в крови *повышается уровень неконъюгированного* (непрямого) билирубина в результате снижения его захвата и конъюгации в эпителиоцитах печени в случае повреждения мембраны эндоплазматической сети и снижения активности УДФ-глюкуронилтрансферазы; *увеличивается содержание конъюгированного* (прямого) билирубина, который при холестазах и разрушении эпителиоцитов попадает в составе желчи в кровь вместо его обычного транспорта в желчные капилляры;

- *уробилиногенемия*; обусловлена неспособностью поврежденных эпителиоцитов печени метаболизировать уробилиноген (мезобилиноген), который поступает в печень благодаря энтерогепатической циркуляции, что приводит к повышению его уровня в крови;

- *холалемия*; появление желчных кислот в крови обуславливает общую симптоматику, характерную для *холемического синдрома*;

- *билирубинурия*; последствия поступления конъюгированного билирубина через почечные мембраны в мочу, который вместе с уробилином придает ей насыщенный желтый цвет;

- *уробилинурия*; является следствием уробилиногенемии;

- *уменьшение количества (следы) стеркобилина в кале (обесцвеченный кал) и моче*; связано с уменьшением или прекращением поступления желчи в кишечник (*гипохолия, ахолия*), что приводит к замедлению образования производных глюкуронидов билирубина и появлению симптомов *гипохолического (ахолического) синдрома*.

Повреждение печеночных клеток воспалительно-дистрофического характера при гепатоцеллюлярной и холестатической печеночной желтухе сопровождается развитием *печеночной недостаточности* с нарушением всех ее функций. При этом в крови появляются *внутриклеточные ферменты* — показатели разрушения эпителиоцитов печени (АлАТ, АсАТ), нередко нарушается свертывание крови (*геморрагический синдром*), могут возникать *печеночные (гипопротеинемические) отеки, энцефалопатия, печеночная кома*.

Постпеченочная (механическая, обтурационная) желтуха

Этиология этой желтухи связана с нарушением желчевыделения.

Патогенез. Механическое препятствие оттоку желчи служит причиной застоя желчи (*внепеченочный холестаз*) и повышения ее давления свыше 2,7 кПа (270 мм вод. ст.), расширения и разрыва желчных капилляров, поступления желчи в кровь прямо или через лимфатические пути; возникает *холемический синдром*. Непоступление желчи в кишечник вследствие механического препятствия в желчных протоках обуславливает развитие *ахолического синдрома*, наиболее выраженного при полной обтурации желчных протоков.

Холемический синдром — комплекс нарушений в организме, возникающий в результате поступления желчных кислот в кровь.

Он наблюдается не только при механической, но и гепатоцеллюлярной печеночной желтухе.

Холемия — наличие желчи в крови — характеризуется *гипербилирубинемией* (повышением концентрации конъюгированного (прямого) билирубина в крови) с

дальнейшей окраской кожи и слизистых оболочек в желтый цвет вследствие отложения в них билирубина, а также *билирубинурией* — появлением конъюгированного билирубина в моче, которая приобретает темно-желтую окраску (“цвет пива”). Наличие прямого билирубина в крови и моче служит индикатором развития более серьезной патологии — *холалемии*, проявляющейся повышением уровня желчных кислот в крови.

Холалемия обуславливает следующие патологические изменения и симптомы, вызванные действием желчных кислот:

- *со стороны сердечно-сосудистой системы*: брадикардию, снижение артериального давления, которое объясняется действием желчных кислот на рецепторы и центр блуждающего нерва, синусно-предсердный узел и кровеносные сосуды; геморрагии в результате нарушения целостности сосудистых стенок;
- *со стороны ЦНС*: общую астенизацию, повышенную утомляемость, эмоциональные нарушения — раздражительность, которая сменяется депрессией, сонливость днем и бессонницу ночью, головную боль при токсическом воздействии желчных кислот на головной мозг;
- *со стороны кожи*: зуд, обусловленный раздражением чувствительных нервных окончаний кожи желчными кислотами;
- *в крови*: гемолиз эритроцитов, лейко-, тромбоцитолитиз в результате детергентного действия желчных кислот на мембраны клеток;
- *в тканях, поврежденных желчными кислотами*: воспаление (перитонит, острый панкреатит), некроз печени.

Ахолический (гипохолический) синдром обусловлен отсутствием или замедлением поступления желчных кислот в кишечник в результате обтурации желчных протоков или нарушения экскреторной функции эпителиоцитов печени (при механической и печеночной желтухе).

Для него характерны следующие проявления:

- *расстройство кишечного пищеварения*; из-за отсутствия в кишечнике желчных кислот не может активироваться панкреатическая липаза, не эмульгируются жиры, не образуются растворимые комплексы желчных кислот с жирными кислотами, из-за чего 60—70 % жиров не перевариваются, не всасываются и выводятся из организма вместе с калом — *стеаторея*;
- *нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К)*; приводит к развитию соответствующих гиповитаминозов, а также геморрагического синдрома при гиповитаминозе К в результате недостаточного синтеза протромбина и других факторов свертывания крови;
- *нарушение двигательной функции кишечника*; ослабление тонуса и перистальтики кишечника при отсутствии желчных кислот является причиной запора, который нередко сменяется поносом в результате усиления гнилостных и бродильных процессов в кишечнике вследствие снижения бактерицидных свойств желчи;
- *обесцвечивание кала*, поскольку в кишечнике не образуется стеркобилин;
- *отсутствие стеркобилина в моче.*

Дисхолия — синдром, при котором желчь приобретает литогенные свойства, что обуславливает образование желчных камней (холелитиаз) в желчном пузыре и желчных протоках, способствует развитию желчнокаменной болезни.

Этиология. Причины дисхолии различны:

- воспалительные процессы, дискинезия желчного пузыря и желчных протоков;
- болезни желудка и кишечника;
- употребление пищи, богатой холестерином;
- нарушение обмена веществ (особенно обмена холестерина, билирубина), в том числе наследственной этиологии, при ожирении и сахарном диабете, а также в пожилом возрасте (повышение уровня холестерина в желчи).

Патогенез. Основными механизмами обретения желчью литогенных свойств являются изменение соотношения (концентрации) компонентов желчи и ее застой в желчном пузыре, желчных протоках вследствие нарушения двигательной функции желчного пузыря.

Чаще всего (70—90 % случаев) повышенная насыщенность желчи холестерином и выпадение его в осадок в виде кристаллов приводят к образованию *холестериновых камней*. Это может быть результатом снижения концентрации в желчи желчных кислот и лецитина, которые в норме обеспечивают растворимое состояние холестерина. Уменьшение холатохолестеринового и лецитинхолестеринового индексов (соотношение желчных кислот и лецитина к холестерину желчи) может обуславливаться:

- уменьшением гепатоэнтерального кругооборота желчных кислот при патологии кишечника и изменении его микрофлоры;
- угнетением синтеза желчных кислот в печени в результате снижения активности 7α -гидроксилазы;
- ускорением всасывания желчных кислот слизистой оболочкой при воспалении желчного пузыря;
- уменьшением содержания лецитина и активацией синтеза холестерина.

Инфекция, застой желчи также способствуют процессу образования камней, поскольку сопровождаются изменением физико-химических свойств желчи: сдвигом рН в кислую сторону, снижением растворимости солей, выпадением их в осадок, коагуляцией белков из распадающихся клеток.

Кроме холестериновых образуются *пигментные* (при гемолизе эритроцитов), *известковые* и *смешанные камни* (например, холестериново-пигментно-известковые). Наличие камней обуславливает нарушение желчевыделения и развитие механической желтухи.

Нарушение гемодинамической функции печени

Для нарушения гемодинамической функции печени характерны:

- *уменьшение или увеличение ОЦК* в случае изменения количества депонированной в печени крови (в норме около 800 мл); при шоке, патологии сердечно-сосудистой системы интенсивное депонирование крови в печени обуславливает *гиповолемию*; выход крови из сосудов печени в общий кровоток представляет собой компенсаторную реакцию при кровопотере, высотной болезни;
- *изменения сосудистого тонуса* генерализованного и локального характера в системе воротной вены, которые проявляются *артериальной гипотензией* и *синдромом портальной гипертензии*.

Артериальная гипотензия может развиваться в результате:

- угнетения синтеза в печени ангиотензиногена — субстрата для образования ангиотензина под влиянием ренина;
- гипотензивного действия желчных кислот при холемическом синдроме.

Синдром портальной гипертензии характеризуется повышением давления в системе воротной вены.

Классификация. В зависимости от локализации препятствия оттоку крови выделяют следующие виды *портальной гипертензии*:

- *надпеченочную* (при тромбозе, эмболии, сдавлении нижней поллой и печеночных вен, правожелудочковой недостаточности сердца, перикардите);
- *внутрипеченочную* (при циррозе, хроническом алкогольном гепатите, метастазах опухолей в печень, когда нарушен кровоток в самой печени);
- *подпеченочную* (при тромбозе, сдавлении воротной вены);
- *смешанную* (вследствие нарушения кровотока как в самой печени, так и во внепеченочных отделах воротной или печеночных вен).

Ведущими звеньями в **патогенезе** портальной гипертензии являются:

- *застой крови и увеличение давления в системе воротной вены* более 20 мм рт. ст. (300 мм вод. ст.) при норме 5—10 мм рт. ст. (70—140 мм вод. ст.);
- *развитие коллатерального кровообращения*, которое сначала имеет компенсаторное значение для обеспечения оттока крови из печени через анастомозы воротной вены с полыми венами, печеночной артерией и через новообразовавшиеся коллатерали с печеночными венами (клиническим симптомом портокавальных анастомозов является “голова медузы” — расширение вен на передней брюшной стенке вокруг пупка);
- *повышенная способность внутрипеченочных сосудов к увеличению в них давления* при любых структурных изменениях в печени в результате отсутствия клапанов в системе воротной вены;
- *варикозное расширение вен* пищевода, кардиального отдела желудка с возможным их разрывом и *развитием тяжелых кровотечений*;
- *недостаточность кровоснабжения паренхимы печени*, так как около 50 % крови протекает через портокавальные анастомозы, не попадая в паренхиму печени, что приводит к нарушению всех ее функций (*печеночная недостаточность* с возможным развитием бактериемии, энцефалопатии и печеночной комы);
- *асцит* (скопление жидкости во внутрибрюшинной полости);
- *гепатолиенальный синдром* со спленомегалией в результате застоя крови и дальнейшего фиброза в селезенке, а также с повышенным разрушением эритроцитов и развитием анемии.

Нарушение кроветворной функции печени

Нарушение эритропоэза в патологически измененной печени (гепатит, цирроз) связано с уменьшением депонирования в ней таких важных для кроветворения факторов, как цианокобаламин, фолиевая кислота, железо, что обуславливает развитие дефицитной анемии.

Ухудшение свертывания крови при патологических изменениях эпителиоцитов печени возникает вследствие угнетения синтеза фактора II (протромбина), фак-

торов V, VII, IX, X, XI, XII, XIII и фактора I (фибриногена). Кроме того, при печеночной и механической желтухе возникает гиповитаминоз K — результат гипо- и ахолии, нарушения всасывания жиров и жирорастворимых витаминов. Дефицит этого витамина в организме приводит к образованию протромбина и других факторов свертывания крови. Все это объясняет высокую частоту развития геморрагического синдрома при болезнях печени.

Повышению свертывания крови, которое может наблюдаться в фазе гиперкоагуляции ДВС-синдрома, способствует выделение из поврежденных эпителиоцитов печени в кровь прокоагулянтов, а также угнетение синтеза компонентов противосвертывающей и фибринолитической систем крови (антиплазмина, анти-тромбина, гепарина) при патологии печени.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ПОЧЕК

Почки играют важную роль в поддержании гомеостаза, для которого в норме характерно постоянство объема жидкостей (изоволемиа), их осмотической концентрации (изоосмия), ионного состава (изоиония), концентрации ионов водорода (изогидрия). Поэтому те или иные нарушения функции почек могут привести к изменениям указанных показателей. Выход их за пределы нормы свидетельствует о нарушении основных гомеостатических констант, которые невозможно компенсировать, т. е. о почечной недостаточности.

Не менее важна роль почек относительно выведения из организма продуктов азотистого обмена, токсических веществ. Поэтому нарушение экскреции веществ — одно из основных проявлений почечной недостаточности при их непосредственном повреждении, а также вследствие действия внепочечных факторов.

Для почек характерны интенсивное кровоснабжение, высокий уровень энергетического обмена, который определяет повышенную чувствительность их к нарушению кровообращения, действию различных токсических веществ и даже лекарственных средств с развитием патологических синдромов, в частности острой и хронической почечной недостаточности.

Почки — не только экскреторный, но и важный инкреторный орган, который принимает участие в регуляции сосудистого тонуса (РАС, простагландины), эритропоэза (эритропоэтин, ингибитор эритропоэза) и свертывания крови (урокиназа). С этим связаны высокая частота развития и тяжесть гипертензивного и анемического синдромов на фоне патологии почек.

Белковый состав почечной ткани, особенно клубочков, характеризуется антигенным сродством к белкам соединительной ткани и некоторых микроорганизмов, в частности стрептококков. Это обуславливает взаимосвязь некоторых болезней почек (острый и хронический диффузный гломерулонефрит) с диффузными поражениями соединительной ткани стрептококкового происхождения, а также важную роль иммунного и аутоиммунного механизмов в патогенезе острого и хронического гломерулонефрита.

Наконец, поскольку моча может быть питательной средой для микроорганизмов, а сопротивляемость отдельных частей почек (мозгового вещества) к патогенным микроорганизмам невысокая, то развитие некоторых болезней почек часто обусловлено гематогенной или восходящей инфекцией (острый и хронический пиелонефрит).

НАРУШЕНИЕ ОСНОВНЫХ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК И ПОЧЕЧНЫХ ПРОЦЕССОВ

Патология почек сопровождается нарушением основных функций. Последние делятся на функции, связанные с мочеобразованием и не имеющие к нему прямого отношения.

Функции, связанные с мочеобразованием:

- 1) поддержание нормальной осмолярности биологических жидкостей организма (осморегулирующая функция);
- 2) поддержание постоянства ОЦК (волюморегулирующая функция);
- 3) поддержание нормального ионного состава крови (ионорегулирующая функция);
- 4) регуляция КОС внеклеточной жидкости;
- 5) выведение шлаков из организма (экскреторная функция);
- 6) поддержание нормального артериального давления крови.

Функции, не связанные с мочеобразованием:

- 1) образование эритропоэтина и регуляция эритропоэза;
- 2) образование урокиназы и регуляция свертывания крови;
- 3) метаболизм витамина D (см. главу XIII “Патологическая физиология обмена витаминов”);
- 4) участие в обмене углеводов, белков, жиров, микроэлементов, витаминов, гормонов.

Функции, связанные с мочеобразованием, основываются на трех основных почечных процессах: *клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и канальцевой секреции*. Нарушение любого из них одновременно делает невозможным осуществление почти всех указанных функций почек. В свою очередь нормальное течение почечных процессов и функций обеспечивается *инкрещией* — выработкой и выделением почками гормонов и БАВ.

Нарушение процесса клубочковой фильтрации

Клубочковая фильтрация, т. е. перенос жидкости из гломерулярных капилляров в пространство Боумена, в норме осуществляется в мальпигиевых тельцах (клубочках) корковых нефронов (2 млн) через фильтрационный барьер, который состоит из фенестрированного эндотелия, базальной мембраны и подоцитов капсулы Шумлянскогo—Боумена. В норме фильтруется около 20 % поступающей в клубочек плазмы.

Клубочковая фильтрация характеризуется двумя параметрами: объемом фильтрата, образующегося в единицу времени, который обозначается как скорость клубочковой фильтрации (СКФ), и проницаемостью клубочкового фильтра.

СКФ определяют по клиренсу (от англ. *clearance*, С — очищение) либо эндогенного креатинина, либо экзогенного инулина, которые фильтруются, но не реабсорбируются и не секретируются в нефронах. СКФ рассчитывают по формуле:

$$\text{СКФ} = \text{или } C_{cr} = \frac{U_{cr} \cdot V}{P_{cr}}, \text{ или } C_{in} = \frac{U_{in} \cdot V}{P_{in}},$$

где U — концентрация в моче или креатинина, или инулина; P — концентрация в плазме крови или креатинина, или инулина; V — диурез.

У здорового человека СКФ составляет около 180 л/сут., или 125 мл/мин. Это означает, что вся плазма фильтруется в почках около 60 раз в сутки, обеспечивая выведение токсических продуктов обмена веществ. От чего зависит СКФ, видно из формулы:

$$\text{СКФ} = P_f \cdot K_f,$$

где P_f — эффективное фильтрационное давление; K_f — коэффициент ультрафильтрации.

В свою очередь

$$P_f = P_{г.кр.} - (P_{г.кап.} + P_{онк.кр.}),$$

где $P_{г.кр.}$ — гидродинамическое давление крови в капиллярах клубочков (в норме — около 59 мм рт. ст.), $P_{г.кап.}$ — гидростатическое давление первичной мочи в капсуле Шумлянско-Боумана (в норме — около 15 мм рт. ст.), $P_{онк.кр.}$ — онкотическое давление крови (в норме — около 27 мм рт. ст.).

Таким образом, в нормальных условиях $P_f \approx 17$ мм рт. ст.

В свою очередь

$$K_f = S \cdot \eta,$$

где S — площадь фильтрационной поверхности капилляров клубочков, которая зависит от количества корковых нефронов и функционирующих капилляров в каждом клубочке и в нормальных условиях составляет 1,6 м² в обеих почках; η — проницаемость клубочкового фильтра для определенных веществ.

Снижение СКФ, а следовательно, и замедление образования первичной мочи с нарушением процесса очистки крови от шлаков наблюдается либо при снижении эффективного фильтрационного давления (P_f), либо при уменьшении площади фильтрационной поверхности (S).

Уменьшение значения P_f происходит либо при снижении $P_{г.кр.}$, либо при повышении $P_{г.кап.}$ или $P_{онк.кр.}$.

Низкое $P_{г.кр.}$ в свою очередь может быть следствием как уменьшения системного артериального давления, так и спазмирования афферентной артериолы клубочка под влиянием ангиотензина II или аденозина, либо тромбоза, либо пережатия почечной артерии.

Повышение $P_{г.кап.}$ возникает при обструкции мочевых путей, $P_{онк.кр.}$ — при сгущении крови или миеломной болезни.

Уменьшение S происходит вследствие гибели нефронов, удаления почки или при спазмировании звездчатых мезангиальных клеток (например, под влиянием ангиотензина II), что приводит к уменьшению количества функционирующих капилляров в клубочках.

Нарушение клубочковой фильтрации снижает экскреторную функцию почек, обуславливает задержку в крови продуктов азотистого обмена и повышение концентрации остаточного азота преимущественно за счет мочевины и мочевой кислоты (*ретенционная гиперазотемия*), что служит причиной уремии (мочекровия) и развития уремической комы.

Проницаемость клубочкового фильтра зависит как от его структуры, так и отрицательного электрического заряда полианионов (гликозаминогликанов и сиалогликопротеинов) его базальной мембраны. Поэтому через клубочковую мембрану проходят незаряженные молекулы диаметром до 4—8 нм, а отрицательно заряженные — лишь до 2,5 нм.

Повышение проницаемости клубочкового фильтра проявляется клубочковой протеинурией и почечной гематурией. В норме через клубочковый фильтр свободно проходят лишь низкомолекулярные белки с молекулярной массой около 7000 Да, которые реабсорбируются в проксимальных почечных канальцах. В конечную мочу попадает не более 100 мг белка в сутки. Патологическая клубочковая протеинурия сопровождается потерей более чем 10 г белка в сутки. При уменьшении отрицательного электрического заряда базальной мембраны возникает **селективная клубочковая протеинурия** с появлением в моче белка с низкой молекулярной массой (до 40 000 Да) и диаметром до 4 нм. Такие изменения со стороны клубочковой мембраны могут наблюдаться в случае функциональных нарушений почечной гемодинамики, вызванных усилением продукции адреналина и норадреналина; в положении стоя у детей (ортостатическая протеинурия), при тяжелой работе (маршевая протеинурия), в случае потери жидкости у детей грудного возраста (дегидратационная протеинурия), при охлаждении. Протеинурия может возникать после употребления пищи с большим содержанием белка, особенно у детей (алиментарная протеинурия). В большинстве таких случаев **функциональная протеинурия** незначительна (обычно до 1 г/л) и проходит после устранения ее причины.

После повреждения почечного фильтра (в случае острого и хронического поражения клубочковой мембраны при гломерулонефрите и других заболеваниях почек) возникает **неселективная клубочковая протеинурия**, которая характеризуется значительной потерей белка (до 120 г/сут.) с молекулярной массой выше 70 000 Да и развитием нефротического синдрома.

Промежуточное положение занимает протеинурия, обусловленная недостаточностью кровообращения, инфекционными болезнями, некоторыми токсическими состояниями, тиреотоксикозом, механической и паренхиматозной желтухой, энтероколитом, непроходимостью кишечника, ожогами.

В тех случаях, когда белки не выделяются почками, но примешиваются к моче во время воспалительного процесса в мочевых путях, возникает **внепочечная, или ложная, протеинурия** (белков обычно не более 1 г/л).

Повреждение клубочковой мембраны, в частности стенки гемокapилляров, может сопровождаться **гематурией** — выходом эритроцитов в просвет канальцев и появлением в свежей моче выщелоченных эритроцитов (**почечная клубочковая гематурия**), которые часто приобретают вид теней вследствие частичного гемолиза. Такая гематурия является одним из ведущих симптомов очагового нефрита, острого и хронического гломерулонефрита.

Почечную гематурию необходимо дифференцировать от внепочечной, обусловленной травмой, опухолями или воспалением мочевых путей. К отличительным признакам внепочечной гематурии относятся наличие в мочевом осадке свежей мочи большого количества невыщелоченных эритроцитов и белково-эритроцитарная диссоциация (отсутствие значительного количества белка в моче).

Нарушение канальцевых процессов

Канальцевая реабсорбция. В нормальных условиях в канальцах нефрона реабсорбируется 100 % профильтровавшихся глюкозы и аминокислот, 99,5 % натрия, 99 % воды и около 50 % калия. Причем в проксимальных канальцах реабсорбируются вся глюкоза, аминокислоты и белки, а также 65 % натрия и воды. Натрий

здесь реабсорбируется под влиянием ангиотензина II, катехоламинов и других веществ по механизму первично активного транспорта с помощью Na^+, K^+ -АТФазы, а аминокислоты, глюкоза, анионы, витамины, лактат, микроэлементы — через люменальную мембрану нефроцитов с помощью копереносчиков вместе с ионами натрия посредством механизма вторично активного транспорта, обусловленного созданием с помощью Na^+, K^+ -АТФазы натриевого градиента. При этом натрий перемещается по своему концентрационному градиенту, а сопутствующие вещества — против своих концентрационных градиентов. Вода и мочеви́на реабсорбируются посредством механизма облегченной диффузии. Следует напомнить, что липидная мембрана клеток не пропускает воду и водорастворимые вещества. Мембраны становятся проницаемыми для воды только при наличии водных каналов, роль которых выполняют белки аквапорины; они также транспортируют мочеви́ну, углекислый газ, глицерин. Первично и вторично активный транспорт позволяет реабсорбировать вещества против концентрационного градиента, а диффузия воды осуществляется только в направлении осмотического градиента, главным образом обусловленного первично активным транспортом натрия.

В апикальную мембрану нефроцитов проксимальных канальцев, как и в большинство клеток организма, встроено большое количество белка — переносчика воды — АКП-1, а в базальную мембрану — АКП-3. Благодаря этому моча здесь изоосмолярна крови.

В нисходящей части петли нефрона (петли Генле) реабсорбируется 10 % профильтровавшейся воды без реабсорбции Na^+ , а в восходящей части, где нет аквапоринов, — 25 % Na^+ без H_2O . Это обуславливает концентрирование мочи.

В собирательных трубках под влиянием альдостерона, который открывает натриевые каналы в люменальной мембране нефроцитов, натрий попадает в цитозоль нефроцитов по механизму облегченной диффузии. Это обуславливает активацию Na^+, K^+ -АТФазы на базальной мембране. Через базолатеральную мембрану собирательных трубок посредством механизма первично активного транспорта реабсорбируется лишь 4—5 % натрия, но это позволяет поддерживать натриевый баланс.

Вода и мочеви́на в собирательных трубках, лишенных АКП-1, реабсорбируются по механизму облегченной диффузии лишь под влиянием вазопрессина (антидиуретический гормон), который активирует АКП-2. Этот белок при отсутствии вазопрессина содержится в цитозоле в виде пузырьков и встраивается в мембрану нефроцитов лишь в результате его воздействия. Следовательно, без антидиуретического гормона стенки собирательных трубок не пропускают воду и мочеви́ну. Благодаря этому моча концентрируется или разбавляется, что поддерживает нормальные осмолярность и объем внеклеточной жидкости.

Другим примером облегченной диффузии является перемещение глюкозы через базальную мембрану нефроцитов с помощью белка-переносчика ГЛЮТ-2. С помощью специальных переносчиков через базальную мембрану транспортируются также аминокислоты и другие водорастворимые соединения.

Белки реабсорбируются через люменальную мембрану проксимальных нефроцитов посредством энергозависимого эндоцитоза. Эндоцитозные пузырьки сливаются с лизосомами, происходит расщепление белков до аминокислот, которые транспортируются через базолатеральную мембрану с помощью нескольких переносчиков и попадают в кровь.

По этиологии нарушения канальцевой реабсорбции делятся на наследственные и приобретенные.

Наследственная недостаточность реабсорбции может быть связана с отсутствием определенных переносчиков или селективных ионных каналов. Чаще наследственные тубулопатии сопровождаются парциальным нарушением реабсорбции или секреции веществ. Примерами таких нарушений служат наследственные фосфатурия, аминоацидурии, глюкозурия и др.

Семейный гипофосфатемический витамин-D-резистентный рахит (см. главу XIII “Патологическая физиология обмена витаминов”) проявляется значительным повышением суточной экскреции фосфатов и, как следствие, снижением их уровня в плазме крови, нормальным или несколько пониженным уровнем кальция в крови, повышенной кальцийурией, деминерализацией костей, различными формами рахита (у детей) и остеомаляцией (у взрослых), резистентными к лечению эргокальциферолом в высоких дозах.

Для этого типа рахита характерны первичное нарушение способности почек реабсорбировать фосфаты в проксимальной части канальцев нефронов или повышение чувствительности канальцев к паратгормону (псевдогиперпаратиреоз).

При **наследственной остеодистрофии** (псевдогипопаратиреоз) наблюдаются такие же изменения в крови, как и при истинном гипопаратиреозе, а именно гипокальциемия, гиперфосфатемия. Однако применение паратгормона не устраняет эти изменения и не повышает экскрецию фосфатов с мочой из-за резистентности канальцев нефронов к действию гормонов. Считается, что такая резистентность обусловлена отсутствием или дефектом соответствующих рецепторов к паратгормону в канальцах нефронов.

Основным механизмом возникновения **наследственной аминоацидурии** является наследственно обусловленный дефицит натрий-аминокислотных переносчиков, которые принимают участие во вторично активном транспорте аминокислот.

Описаны наследственные тубулярные синдромы, для которых характерны цистинурия, глицинурия и др. Большинство из них сопровождаются симптомами мочекаменной болезни и ее осложнений.

Почечный несахарный диабет возникает при мутации либо гена рецептора вазопрессина, либо гена АКП-2 и проявляется неспособностью концентрировать мочу, что приводит к резким повышениям осмолярности крови.

Комбинированные тубулопатии. Анатомическое сходство структур и определенное биохимическое сродство, особенно энергозависимость механизмов, обеспечивающих реабсорбцию глюкозы, фосфатов и аминокислот, служат причиной комбинированных нарушений канальцевых процессов и развития соответствующих тубулярных синдромов. Наиболее известные из них — глюкофосфатный диабет, глюкозурия с аминоацидурией, комбинированное нарушение реабсорбции аминокислот и гидрокарбонатов, фосфатов и некоторых аминокислот. Самым сложным по симптоматике и тяжелым по клиническому течению является **синдром Фанкони**. Для этого генетически обусловленного патологического синдрома характерно одновременное нарушение реабсорбции глюкозы, фосфатов, гидрокарбонатов, аминокислот, а также развитие канальцевого ацидоза (вследствие потери гидрокарбонатов) и гипокалиемия.

Приобретенные нарушения реабсорбции могут быть обусловлены недостаточной секрецией гормонов (альдостерона, вазопрессина) или блокадой рецепторов к этим гормонам (например, почечная форма несахарного диабета при разрушении или блокаде рецепторов к антидиуретическому гормону). Для такого состояния характерно выделение большого количества мочи с низкой относительной плотностью (*diabetes insipidus* — несахарный диабет, или несахарное мочеизнурение). Возможна также блокада аквапоринов-2, которые обеспечивают трансцеллюлярный транспорт воды через нефроциты собирательных трубок при наличии антидиуретического гормона. Например, так действуют ртутные диуретики, блокирующие SH-группы аквапоринов.

Избыток гормонов, наоборот, может патологически усиливать парциальную реабсорбцию натрия (альдостерон, ангиотензин II при вторичном гиперальдостеронизме) или воды (гиперпродукция антидиуретического гормона при синдроме Пархона) и снижать реабсорбцию фосфатов (паратирин).

Ишемическое или токсическое поражение канальцев нефронов угнетает синтез АТФ в нефроцитах с блокадой работы Na^+, K^+ -АТФазы, что обуславливает нарушение первично активной реабсорбции натрия. Это в свою очередь блокирует работу вторично активного транспорта, который осуществляется натрийзависимыми переносчиками глюкозы, аминокислот, анионов, микроэлементов и др., т. е. возникает тотальное нарушение канальцевой реабсорбции. Клиническую картину, подобную таковой при синдроме Фанкони, наблюдали в случае отравления солями тяжелых металлов (ртуть, свинец, уран).

Аминоацидурия может развиваться и вследствие усиленного катаболизма белков, нарушения промежуточного обмена аминокислот в условиях гипоксии, голодания, дефицита никотиновой кислоты, витаминов группы В, при тяжелых поражениях печени, инфаркте миокарда, ожоговой болезни. Возникновение ее связано с гипераминоацидемией и перегрузкой транспортного механизма канальцев нефронов в результате усиленного поступления аминокислот в ультрафильтрат.

Экстраренальная аминоацидурия в некоторых случаях является симптомом наследственных болезней обмена веществ и вторичного поражения канальцев вследствие повышения концентрации аминокислот в крови (фенилкетонурия, лейциноз, гиперпролинемия, гиперглицинемия, цистиноз, оксалоз и др.).

Приобретенное нарушение реабсорбции может быть и парциальным. Например, при отравлении гликозидом флоридзином, который содержится в смоле фруктовых деревьев, возникает глюкозурия в результате селективной блокады натрий-глюкозного переносчика.

Нарушение функции проксимальных канальцев, расположенных в корковом веществе почек, сопровождается снижением реабсорбции глюкозы, аминокислот, фосфата, гидрокарбоната, белка и появлением их в моче. Развивается *селективная канальцевая протеинурия*, характеризующаяся наличием в моче небольшого количества белка с низкой молекулярной массой (от 7 000 до 40 000 Да), который может фильтроваться и в норме почти весь реабсорбируется.

При повреждении и разрушении клеток канальцев в моче появляется крупномолекулярный белок вместе с зернистыми, гиалиновыми и эпителиальными цилиндрами — слепками просвета канальцев. Это *неселективная канальцевая протеинурия*.

При повреждении и нарушении функции прямых канальцев петли Генле и собирательных трубок, расположенных в мозговом веществе и

сосочках почек, нарушается гормонально зависимая факультативная реабсорбция натрия и воды. Вследствие этого почки теряют способность концентрировать и разбавлять мочу. Возникает *изостенурия*, при которой относительная плотность мочи (в норме — 1,002—1,035) составляет 1,010, как и в первичной моче, и не изменяется в зависимости от режима употребления человеком воды. Изолированное нарушение реабсорбции воды при недостаточной выработке или рецепции вазопрессина либо повреждение механизма концентрирования мочи с помощью противоточно-множительной системы, работа которой зависит от разницы проницаемости для натрия, воды и в первую очередь мочевины стенок различных участков прямых канальцев, носит название *гипостенурии*. Она характеризуется снижением относительной плотности мочи ниже 1,010.

Канальцевая секреция также осуществляется по механизмам (см. схему 5 в главе X “Нарушение кислотно-основного состояния”) первично активного транспорта (H^+ -АТФаза, K^+, H^+ -АТФаза), вторично активного транспорта (K^+/Cl^- -котранспортер и Cl^-/HCO_3^- и Na^+/NH_4^+ -противопереносчики) и облегченной диффузии (калиевые и хлорные каналы). В проксимальных канальцах секретируются преимущественно катионы (K^+ , H^+ , NH_4^+) в обмен на Na^+ , а в дистальных канальцах и собирательных трубках — преимущественно анионы.

Наследственными или приобретенными также могут быть нарушения секреции, которые в том числе вызывают канальцевые формы негазового ацидоза:

- *повреждение проксимальных канальцев* сопровождается нарушением процессов канальцевого ацидо- и аммониегенеза, что снижает секрецию ионов аммония и водорода в обмен на реабсорбирующиеся ионы натрия. Это обуславливает возникновение проксимального канальцевого ацидоза (см. главу X “Нарушение кислотно-основного состояния”);

- *повреждение собирательных трубок* проявляется нарушением секреции ионов водорода в обмен на ионы калия или натрия (см. главу X “Нарушение кислотно-основного состояния”), что приводит к развитию дистального канальцевого ацидоза.

Нарушение секреции мочевой кислоты сопровождается повышением концентрации в крови мочевой кислоты и ее солей (гиперурикемия), развитием почечной формы подагры. Такое состояние часто наследственно обусловлено и передается по доминантному типу.

Нарушение секреции чужеродных веществ — лекарственных средств (антибиотики), красителей (фенолрот), йодсодержащих рентгенконтрастных препаратов и др., повреждающих почечные канальцы, особенно проксимальные, — наблюдается при поражении почек с тяжелым тубулоинтерстициальным синдромом. Задержка в крови этих веществ, в частности пенициллина и продуктов его преобразования, может сопровождаться их токсическим воздействием.

ПАТОГЕНЕЗ ПОЧЕЧНЫХ СИНДРОМОВ

В результате ограниченности количества почечных процессов, которые обеспечивают многочисленные функции почек, клиническая картина почечных заболеваний, обусловленных различными этиологическими факторами, имеет много общего и проявляется четырьмя **большими почечными синдромами**, а именно:

- нефротическим синдромом;

- острой почечной недостаточностью;
- хронической почечной недостаточностью;
- тубулоинтерстициальным синдромом.

Эти синдромы могут сопровождать друг друга или переходить друг в друга, изменяя картину течения заболевания. В свою очередь на определенных этапах возможно возникновение других почечных синдромов, к которым относятся:

- мочевого синдром;
- отечный синдром;
- гипертонический синдром;
- анемический синдром;
- уремический синдром.

Мочевой синдром характеризуется изменениями количественного и качественного состава мочи вследствие повреждения клубочков и канальцев. К ним относятся олигурия, анурия, полиурия, протеинурия, гипо- и изостенурия, глюкозурия, аминоацидурия, фосфатурия, эритроцитурия, лейкоцитурия, цилиндрурия.

Следует отметить, что за исключением анурии, эритроцитурии и клубочковой протеинурии, все другие изменения в моче обусловлены повреждением или нарушением регуляции почечных канальцев. Обнаружение мочевого синдрома относится к наиболее распространенным лабораторным исследованиям и является важным диагностическим признаком патологии почек. Также важно помнить, что изменения диуреза могут быть не связаны с функциональным состоянием почек и зависят от водного баланса организма, который всегда нужно учитывать.

Отечный синдром. Патология почек часто сопровождается возникновением отеков, которые сначала проявляются характерными “мешками” под глазами, а в дальнейшем приводят к накоплению жидкости в плевре, перикарде и др. Увеличение общего количества жидкости в организме, особенно во внеклеточном секторе, развивается как результат усиленной реабсорбции натрия (первично) и воды (вторично). Следует отметить, что при патологии почек главную роль в повышении реабсорбции натрия играет гиперсекреция ангиотензина II и альдостерона в результате активации РААС. В свою очередь причины этого могут быть как внепочечными, так и почечными. Гиперсекреция альдостерона может быть следствием первичного или вторичного гиперальдостеронизма.

Первичный гиперальдостеронизм возникает при доброкачественных опухолях клубочковой зоны надпочечников, синтезирующих избыток альдостерона. В данном случае отеки не характерны. Это обусловлено тем, что интенсивная реабсорбция натрия в дистальном отделе нефрона и собирательных трубках компенсируется уменьшением реабсорбции натрия в проксимальном отделе нефрона, поскольку при первичной гиперпродукции альдостерона угнетается синтез ренина и ангиотензина II.

Отеки возникают только при *вторичном гиперальдостеронизме* на фоне одновременной интенсификации выработки ренина, ангиотензина II и альдостерона; следовательно, усиливается реабсорбция натрия как в проксимальных канальцах, так и в собирательных трубках. В частности это наблюдается при сердечно-сосудистой недостаточности, когда уменьшение УОС и МОС приводит к снижению артериального давления и активации РААС. При этом возрастает реабсорбция натрия и воды, что и обуславливает появление отеков вследствие увеличения объема внеклеточной жидкости. Другой причиной вторичного гиперальдостеронизма служит снижение онкотического давления крови и уменьшение объема

внутрисосудистой жидкости при гипопротеинемии, которая возникает при голодании, патологии печени и нефротическом синдроме (см. патогенез нефротического синдрома в этой главе).

Синдром артериальной гипертензии развивается либо вследствие активации РАС и образования мощного вазоконстриктора — ангиотензина II, который способен влиять на системное кровообращение, либо в результате угнетения продукции в мозговом веществе и сосочках почек вазодилаторных простагландинов и кининов из-за повреждения почек при хроническом пиелонефрите. Активация РАС наблюдается при гипоксии, сердечной недостаточности, нарушении почечного кровотока в случае сужения (закрытия) просвета почечных артерий или их ветвей вследствие аномалии развития, атеросклероза, тромбоза, эмболии, сдавления рубцом или опухолью, при повреждении клубочков почечных телец и проксимальных канальцев, при острой и хронической почечной недостаточности.

Механизмы возникновения почечной гипертензии изложены в главе XXV “Патологическая физиология расстройств кровообращения, связанных с нарушением функции сосудов”.

Анемический синдром. При болезнях почек, сопровождающихся нарушением функции клубочков и канальцев (острый и хронический гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, амилоидоз, пиелонефрит и др.), часто развивается анемия. Как правило, она является нормоцитарной, нормохромной, гипорегенераторной.

Патогенетически возникновение таких видов анемии связывают преимущественно с угнетением продукции эритропоэтина на фоне усиленной секреции ингибитора эритропоэза. К последствиям угнетения или выпадения эритропоэтической функции почек относятся торможение синтеза ДНК в эритропоэтичественных клетках костного мозга, нарушение их пролиферации и дифференцировки, угнетение созревания нормоцитов и выхода ретикулоцитов из костного мозга в кровь.

Дополнительную роль в развитии почечной анемии играют угнетение функций костного мозга азотсодержащими веществами, гематурия, а также обусловленные этими факторами и сниженной реабсорбцией дефицит железа, потеря трансферрина с мочой при выраженной протеинурии, дефицит цианокобаламина.

Уремический синдром является следствием значительного снижения СКФ и накопления в крови токсических продуктов обмена веществ. Уремия (мочекровие) в основном обусловлена накоплением в крови мочевины, мочевой кислоты, креатинина, в меньшей степени — аминокислот, а также токсических продуктов (индикана, фенолов, индола, скатола, молекул средней массы — продуктов гидролиза белка), которые образуются в результате гниения в кишечнике.

Уровень азотемии может быть различным: от 35,7 ммоль/л (чуть выше верхней границы нормы остаточного азота) до 142,8—357,0 ммоль/л. Определяющим фактором является степень снижения СКФ.

Вследствие нарушения экскреторной функции почек при уменьшении СКФ задерживается также выведение фосфатов, сульфатов и органических кислот, повышается концентрация их в крови.

При *ретенционной азотемии* и уремии возникает интоксикация организма, описанная ниже (см. патогенез хронической почечной недостаточности в этой главе). Смерть наступает от *уремической комы*, которая развивается вследствие отравления головного мозга азотистыми шлаками.

Нефротический синдром

Нефротический синдром сопровождается различными по этиологии заболеваниями почек, проявляющиеся повреждением клубочкового фильтра и массивной неселективной клубочковой протеинурией, гипопроteinемией, гипоонкией, отеками, диспротеинемией и гиперлипидемией. Характерный пример такого заболевания — гломерулонефрит, при котором происходит иммунокомплексное или цитотоксическое аутоиммунное поражение клубочков нефрона.

Этиология. По происхождению нефротический синдром подразделяют на первичный и вторичный.

Первичный нефротический синдром не связан ни с одной из предшествующих болезней почек. Большею частью его причиной служит генетически обусловленный дефект обмена веществ (липоидный нефроз) или трансплацентарный перенос специфических противпочечных антител от матери к плоду (врожденный родственный нефроз) и др.

Вторичный нефротический синдром обусловлен некоторыми болезнями почек (гломерулонефрит) или других органов (нефропатия беременных, сахарный диабет, амилоидоз, системная красная волчанка, сывороточная болезнь, стафилококковый сепсис и т. д.). Наблюдается также после отравления солями тяжелых металлов, при значительных ожогах, лучевом поражении, отторжении почечного трансплантата, приеме некоторых лекарственных средств (сульфаниламидные препараты, пенициллин, кортикостероиды), нарушении кровоснабжения почек.

Патогенез. В большинстве случаев развитие нефротического синдрома обусловлено иммунными механизмами, преимущественно гиперчувствительностью замедленного типа. При этом антигены могут быть как экзогенного (бактериальные, вирусные, паразитические, лекарственные, пищевые, соли тяжелых металлов и др.), так и эндогенного (денатурированные ДНК, нуклеопротеиды, белки опухолевой природы, тиреоглобулин) происхождения. Антитела, образующиеся в ответ на поступление антигенов, в основном относятся к IgM.

Поражение клубочков нефронов связывают с отложением на поверхности или в самой базальной мембране капилляров амилоида, глико- и липопротеидов, фибриногена с активацией гуморальных и клеточных механизмов воспалительной реакции. Как следствие, теряется структурная целостность базальной мембраны, изменяются ее состав и физико-химические свойства, резко повышается проницаемость клубочкового фильтра для белков плазмы крови.

В развитии нефротического синдрома принимают участие Т-лимфоциты, которые продуцируют фактор, активирующий хемотаксис нейтрофилов и их повреждающее действие, приводя к повышению проницаемости капилляров клубочков. Одним из механизмов может быть потеря отрицательного заряда базальной мембраны капилляров, способствующая облегченной фильтрации мелкодисперсного белка через базальные мембраны капилляров в ультрафильтрат, что в свою очередь обуславливает выраженную селективную клубочковую протеинурию (свыше 3,5 г/сут.). Основным звеном патогенеза нефротического синдрома является массивная неселективная клубочковая протеинурия и вызванная ею гипоальбуминемия (менее 35 г/л). Уменьшение концентрации альбуминов в плазме крови приводит к снижению уровня онкотического давления, что служит причиной перехода части жидкости, находящейся в сосудистом русле, во внесосудистое пространство.

Снижение вследствие этого ОЦК обуславливает уменьшение количества крови, поступающей к сердцу, и, как следствие, снижение УОС. Это воспринимается симпатическим отделом нервной системы и юкстагломерулярным аппаратом почек как проявление гиповолемии и сердечной недостаточности, для ликвидации которых необходимо увеличить объем крови путем задержки почками натрия и воды. Такая адаптивная реакция почек происходит за счет активации РААС. Кроме того, уменьшение притока венозной крови к сердцу сопровождается недостаточным растяжением предсердий, особенно правого, что вызывает торможение секреции этими отделами предсердного натрийуретического пептида, вследствие чего его угнетающее действие на секрецию альдостерона и реабсорбцию натрия также ослабевает. Все это по механизму порочного круга приводит к задержке в организме натрия и воды и усилению гипоонкии и отеков.

Кроме изменений водно-электролитного обмена при нефротическом синдроме возникают метаболические нарушения. Основным из них является гиперлипидемия — повышение в крови уровня свободного и этерифицированного холестерина, иногда триглицеридов, что связывают также с гипоальбуминемией и снижением в крови уровня ферментов, необходимых для расщепления липопротеидов и метаболизма липидов. При нефротическом синдроме нарушается и гемостаз с признаками гиперкоагуляции.

Острая почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность (ОПН) — патологический синдром различной этиологии, который характеризуется значительным и быстрым уменьшением СКФ, что нарушает способность почек поддерживать нормальный объем и состав жидкостей организма.

Этиология. Факторы, обуславливающие развитие ОПН, можно объединить в три группы: преренальные, ренальные, постренальные.

Преренальные факторы связаны со снижением системного артериального давления в результате:

- уменьшения ОЦК после кровопотери, ожога, неукротимой рвоты, профузного поноса, в случае применения диуретиков, интенсивного потоотделения или гипервентиляции, при повышении проницаемости сосудистой стенки и выходе жидкости из крови в ткани;
- резкого расширения под действием вазодилататоров объема циркуляторного русла при сосудистых формах шока (септический, анафилактический), коллапсе;
- нарушения насосной функции сердца при острой (инфаркт миокарда, эмболия легочной артерии) и хронической сердечной недостаточности.

Ренальные факторы:

- местные нарушения кровообращения в почках (тромбоз, эмболия почечной артерии, тромбоз почечных вен, ишемия, обусловленная преренальными факторами, ДВС-синдром);
- острые воспалительные болезни почек (острый интерстициальный нефрит, острый гломерулонефрит, васкулит);
- нефротоксические влияния (антибиотики, соли тяжелых металлов, органические растворители, рентгенконтрастные вещества, грибные и змеиные яды,

анаэробная инфекция, эндогенная интоксикация при токсикозе беременных, диабетической коме, сепсисе, перитоните, печеночной недостаточности);

- повреждающее действие пигментов (гемоглобина — при массивном внутрисосудистом гемолизе, миоглобина — при массивном травматическом и нетравматическом рабдомиолизе).

Постренальные факторы:

- обструкция мочеточников (камни, опухоль, сгустки крови, некротические массы — изнутри; опухоль, увеличенные лимфатические узлы, спайки — извне);
- задержка выделения мочи на уровне выхода из мочевого пузыря (аденома, опухоль предстательной железы, камни).

Патогенез ОПН главным образом обусловлен спазмированием приносящих (афферентных) артериол под действием ангиотензина II, что является следствием активации РАС при снижении артериального давления и активации в связи с этим симпатoadреналовой системы. Другой причиной интенсивной продукции ангиотензина II служит нарушение реабсорбции натрия нефроцитами плотного пятна (*macula densa*) при поражении канальцев, что воспринимается секреторными клетками юкстагломерулярного аппарата как недостаток натрия в организме. Спазмирование афферентных артериол обуславливает уменьшение СКФ, возникновение ишемии коркового вещества почек, ее гипоксии и некроза. К дополнительным факторам уменьшения СКФ при ОПН относятся уменьшение площади функционирующих капилляров клубочков при спазмировании мезангиальных клеток под влиянием ангиотензина II, микротромбоз почечных сосудов и повышение давления в канальцах нефрона.

Клинические проявления. В клиническом течении ОПН выделяют четыре стадии:

- начальную, или латентную, которая длится от нескольких часов до нескольких суток;
- олигурии (уменьшение диуреза ниже 500 мл/сут.), анурии (уменьшение диуреза ниже 100 мл/сут.);
- полиурии (увеличение диуреза свыше 1500 мл/сут.), что преимущественно свидетельствует не о восстановлении фильтрации, а о нарушении канальцевой реабсорбции;
- завершающую (смерть или выздоровление).

Значительные расстройства гомеостаза наблюдаются в стадии *олиго-* и *анурии*. В результате резкого уменьшения (или отсутствия) диуреза развивается гиперазотемия, нарушается обмен воды, электролитов и КОС, возникают системные отеки.

Основные клинические проявления этой стадии: отек головного мозга, интерстициальный отек легких, выраженные нарушения деятельности органов кровообращения (ослабление насосной функции миокарда, нарушение ритма сердца по типу экстрасистолии, брадикардии, блокады, артериальная гипотензия с дальнейшим переходом в гипертензию), дыхание Куссмауля, тяжелые расстройства функций нервной системы (головная боль, рвота, арефлексия, нарушение сознания, судороги, кома), прогрессирующая анемия и т. д.

Большинство больных умирают в олигоанурической стадии ОПН от гиперволемии и резкого повышения артериального давления, которое вызывает острую сердечную недостаточность с отеком легких или головного мозга.

Если *полиурия*, развивающаяся в результате повреждения проксимальных канальцев и нарушения реабсорбции, обуславливает уменьшение гиперволемии и снижение артериального давления, то человек может избежать быстрой смерти, но при сохранении низкой СКФ умрет через несколько недель от уремии, которая является следствием ишемического поражения кортикальных нефронов и нарастающего снижения СКФ.

Патогенетическая терапия при ОПН заключается в быстром восстановлении СКФ посредством медикаментозной блокады РАС и устранении причины ее активации.

Хроническая почечная недостаточность

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) — *полиэтиологический синдром, который характеризуется медленно прогрессирующим, незаметным снижением СКФ вследствие уменьшения количества (массы) действующих нефронов.*

Этиология. В развитии ХПН играют роль хронические прогрессирующие болезни:

- *преренальные* — длительное повышение артериального давления или стеноз почечной артерии;
- *ренальные* — хронические заболевания почек воспалительного (хронический пиелонефрит), аллергического (хронический гломерулонефрит, ревматоидные васкулиты, системная красная волчанка) и метаболического (диабетическая нефропатия, амилоидоз, подагра) характера, поликистоз и др.;
- *постренальные* — длительная обструкция мочевых путей.

Патогенез обусловлен прогрессирующим уменьшением количества функционирующих нефронов. Начальные признаки ХПН наблюдаются в случае уменьшения количества нефронов до 50—30 % исходного. Клинически выраженная картина развивается в том случае, если гибнут 70—90 % нефронов, а величина клубочковой фильтрации составляет меньше 20 % исходной. Дальнейшее снижение клубочковой фильтрации (ниже 10 %) приводит к развитию *уремии* (терминальная стадия почечной недостаточности).

По клиническому течению выделяют следующие стадии ХПН:

- латентную, которая может длиться многие годы без каких-либо клинических проявлений;
- начальную, или стадию полиурии, которая развивается после гибели свыше 50 % нефронов и характеризуется полиурией в результате нарушения реабсорбции натрия и воды;
- олигурии и анурии, возникающие при гибели свыше 70 % нефронов и уменьшении СКФ ниже 20 % нормы;
- уремии, которая развивается при уменьшении СКФ ниже 10 %.

При ХПН диурез изменяется незначительно, а в начальной стадии он может быть несколько увеличен (полиурия), что обусловлено ограничением реабсорбции воды из дистальной части канальцев нефронов и собирательных трубок и снижением концентрационной способности почек (гипо-, изостенурия).

Нарушения осмотического и объемного гомеостаза при ХПН не играют решающей роли, как при ОПН. Эти признаки, а также азотемия возникают лишь в терминальной стадии ХПН, когда значительно замедляется фильтрация и возни-

кает олигурия. При полиурии возможны также гиповолемия, внутри- и внеклеточная дегидратация, гипонатриемия, более постоянные гипокалиемия, гипокальциемия, гипермагниемия. Отеки в этой стадии отсутствуют. В олигоанурической стадии ХПН наблюдаются гиперволемиа, гипергидратация вне- и внутриклеточного пространства, т. е. клиническая картина водного отравления (отек головного мозга, легких), гипонатриемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, с которой связывают развитие остеодистрофии и остеомалации. Существенное значение приобретают также нарушения КОС по типу ренального (азотемического) ацидоза.

Уремия (мочекровие) — терминальная стадия ХПН, которая характеризуется уменьшением массы действующих нефронов и СКФ ниже 10 %. Основные проявления уремии обусловлены прежде всего азотемией в результате снижения экскреции конечных продуктов азотистого обмена. Степень азотемии отображает степень уменьшения количества нефронов. Выявлено свыше 200 токсических веществ, накопление которых в крови при ХПН вызывает интоксикацию организма и связанные с ней анорексию, диспепсию (рвота, понос), снижение массы тела, общую слабость, головную боль, апатию, нарушение вкуса, слуха, мучительный зуд кожи, полиневрит, расстройство дыхания, прогрессирующую анемию, уремический перикардит, миокардит, плеврит, артрит, судороги, кому. Основным показателем, обратно пропорциональным уменьшению количества нефронов, является повышение уровня креатинина в плазме крови.

Нарастающая интоксикация ЦНС сопровождается развитием уремической комы (помрачение сознания, отсутствие активных движений и рефлексов).

В развитии этих нарушений важную роль играют расстройства метаболизма: гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гипермагниемия, гипо- или гипернатриемия, метаболический ацидоз, гипергидратация, которые возникают в результате нарушения всех функций почек. Большое значение имеют и гормональные нарушения в связи с ренальной задержкой в организме гормона роста, глюкагона, инсулина, пролактина и др. Недостаточное образование в почках эритропоэтина служит причиной анемии, которая одновременно с нарушениями функции сердечно-сосудистой системы приводит к гипоксии. В почках меньше образуется кальцитриола, что обуславливает возникновение гипокальциемии.

Патогенетической основой прогрессирования ХПН является постепенное и необратимое уменьшение количества функционирующих нефронов вследствие их гибели. В настоящее время известны два основных механизма прогрессирующей гибели нефронов.

Первый — иммунологический — как следствие аутоиммунного повреждения нефронов, когда в результате первичного этиологически обусловленного поражения в почках образуются белки-аутоантигены с измененной структурой, которые в дальнейшем становятся объектом иммунного повреждения, прежде всего клубочков.

Второй — обусловлен гиперфилтрацией действующих нефронов, которая является механизмом компенсации при уменьшении количества нефронов, но сама по себе в результате функциональной перегрузки канальцевого отдела (возрастающая реабсорбция натрия, белка и т. д.) приводит к истощению канальцев и их повреждению с дальнейшей гибелью нефронов или развитием тубулоинтерстициального синдрома. Последний сопровождается дистрофически-атрофическими процессами в почечных канальцах с образованием соединительной ткани в интерстиции почек, особенно в мозговом веществе.

Тубулоинтерстициальный синдром

Тубулоинтерстициальный синдром — особая форма поражения почек, для которой характерна атрофия эпителия канальцев нефронов в сочетании с выраженным склерозом стромы и нарушением основных канальцевых функций, возникающих в ответ на влияние различных токсических, метаболических, физических (ионизирующее излучение) и инфекционных факторов.

Для тубулоинтерстициального синдрома характерны значительное нарушение в действующих нефронах важнейших канальцевых функций, регулирующих водно-электролитный обмен, который осуществляется преимущественно дистальными канальцами и собирательными трубками. К этим функциям относятся осмотическое концентрирование и разбавление мочи.

При тубулоинтерстициальном синдроме возможны также нарушения функции проксимальных канальцев нефрона, проявляющиеся ренальной глюкозурией, ренальной фосфатурией, почечным канальцевым ацидозом, синдромом Фанкони и т. д.

Детальное описание этиологии и патогенеза тубулоинтерстициального синдрома выходит за рамки предлагаемого учебника и будет рассматриваться в курсе нефрологии.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОСНОВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК

Болезни почек различного происхождения наблюдаются у 1,5—2 % населения, составляют около 5,5—6 % общей заболеваемости и характеризуются тяжелым течением и высокой летальностью. Причем в последнее время частота патологии почек, а также финальной стадии — ХПН — возросла.

Условно основные заболевания почек можно разделить на две группы. Во-первых, это болезни, при которых патологический процесс протекает непосредственно в почках: гломерулонефрит, пиелонефрит, токсические нефропатии, наследственная патология почек. Ко второй группе относится поражение почек при патологии других органов и систем: сахарный диабет, артериальная гипертензия, амилоидоз. Как следствие, в начале заболевания патогенез этих нозологических форм имеет существенные отличия.

Тем не менее хроническое течение всех болезней сопровождается постепенным преобладанием общих механизмов патогенеза, что в клинической практике приводит к развитию ХПН.

Гломерулонефрит

Гломерулонефрит — диффузная болезнь почек воспалительного характера с преимущественным иммунным поражением клубочков нефронов.

Различные изменения в клубочках обусловлены сочетанием экссудативного и пролиферативного процессов, которые развиваются интракапиллярно. В случае тяжелого течения болезни с развитием некротических изменений происходит полная деструкция клубочков. В патологический процесс вовлекается вся масса клубочков обеих почек. Различают острый и хронический гломерулонефрит.

Острый (диффузный) гломерулонефрит — болезнь почек инфекционной этиологии с относительно быстрым течением.

Экспериментальные модели. В 1901 г. В.К. Линдеман в лаборатории И.И. Мечникова наблюдал основные проявления нефрита у кролика после внутривенного введения ему нефротоксической сыворотки гвинейской свинки, предварительно иммунизированной суспензией почки кролика. Применяя аналогичную схему, японский ученый Masugi в 1933 г. воссоздал клиническую картину нефрита у кролика посредством введения ему сыворотки крови уток, иммунизированных тканью почки кролика. Другой вариант модели нефрита Masugi осуществил по схеме крыса—кролик—крыса.

В 1909 г. русский хирург П.А. Герцен, стараясь выяснить механизм возникновения “окопного” нефрита (нефрит военного времени), получил его экспериментальную модель у кролика посредством охлаждения (замораживания хлорэтилом) почки. При этом в крови подопытных животных были выявлены специфические противопочечные антитела. Особенностью данной модели оказалось повреждение не только охлажденной, но и интактной почки. Эта модель впервые привела к мысли о возможности аутоиммунного происхождения указанной болезни.

Итальянскими учеными, супругами Ковелти (1945) был воспроизведен гломерулонефрит у кроликов посредством введения им в брюшную полость клеточной суспензии почечной ткани и культуры стрептококков. С достаточной надежностью острый гломерулонефрит воспроизводится введением животным чужеродного белка, сыворотки.

R. Stablay (1962) воссоздал гломерулонефрит у овец иммунизацией их базальными мембранами клубочков нефрона почки человека с полным адьювантом Фрейнда.

W. Neumann и соавторы (1965) вызвали экспериментальный нефрит у крыс посредством активной иммунизации суспензией гомологической или аутологической почки с полным адьювантом Фрейнда. У новозеландских мышей линии NZB/BL определено спонтанное возникновение серологических и морфологических признаков аутоиммунного гломерулонефрита и других аутоиммунных болезней: системной красной волчанки, аутоиммунной гемолитической анемии. На базальной мембране пораженных клубочков обнаружены аутологические γ -глобулины, которые являются аутоантигенами к почечным аутоантигенам. Развитие болезни регистрируется с 5-месячного возраста.

Этиология. Острый гломерулонефрит возникает на фоне (или после) любой инфекции, преимущественно стрептококковой. Считается, что гемолитический стрептококк группы А (типы 4, 12) — это специфический “нефритогенный” штамм. Определенное значение имеют и другие инфекционные агенты (вирусы, паразиты). В развитии гломерулонефрита доказана этиологическая роль переохлаждения, ожога, диффузных поражений соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, узелковый полиартериит), предшествующих вакцинаций или применения гетерологических сывороток.

Патогенез. Частое отсутствие инфекционного агента, например стрептококков, при развитии в почках диффузного воспалительного процесса, наличие латентного периода (1—3 нед.) в течении постинфекционного гломерулонефрита, возникновение его на фоне болезней аутоиммунной этиологии, сывороточной

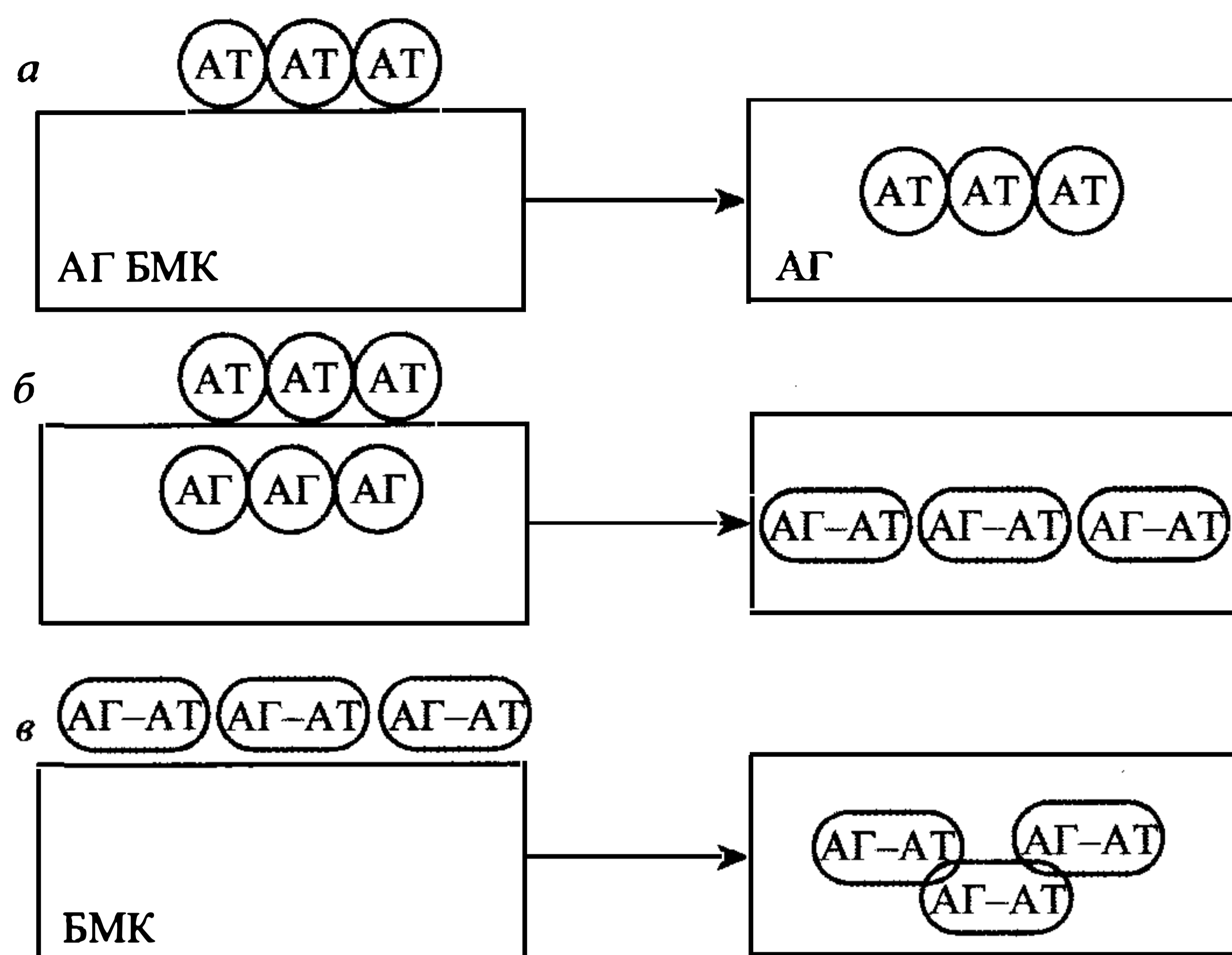


Рис. 68. Взаимодействие антител (АТ) с антигенами (АГ) базальной мембраны клубочков (БМК):
 а, б — нефротоксический гломерулонефрит; в — иммунокомплексный гломерулонефрит

болезни, после вакцинации, во время экспериментального моделирования с помощью иммунологического вмешательства, а также результаты серологических и иммунофлуоресцентных исследований позволяют предположить аллергическое и аутоаллергическое происхождение данной болезни. Согласно этому выделяют два основных механизма поражения клубочков:

- поражение базальной мембраны клубочков антителами к ее антигенам — *цитотоксический (нефротоксический) гломерулонефрит* (отличается быстро прогрессирующим течением; рис. 68, а, б). Носителем антигенных свойств базальной мембраны является гликопротеид;
- развитие воспалительного процесса в клубочках вследствие фиксации на базальной мембране и интрамембранно иммунных комплексов — *иммунокомплексный гломерулонефрит* (рис. 68, в).

В качестве антигена при этом механизме выступает экзогенная (инфекционной или неинфекционной природы) или эндогенная (тканевой белок, ДНК) субстанция. Антитела (IgG, IgM), которые образуются непосредственно в сыворотке крови, взаимодействуют с антигенами, затем в виде иммунных комплексов (антиген—антитело—комплемент) поступают в клубочки, откладываясь на их базальной мембране. Повреждающее действие иммунных комплексов, как и нефротоксических антител, реализуется посредством индукции иммунного воспаления.

В большинстве случаев (не менее 80 %) гломерулонефрит является иммунокомплексным, в том числе и гломерулонефрит, который развивается в результате стрептококковой инфекции, при системной красной волчанке, сывороточной болезни и т. д.

Клинические и патофизиологические проявления острого гломерулонефрита отображают изменения почечных и внепочечных функций. К ведущим призна-

кам классического течения болезни относятся стремительное начало, олигурия, протеинурия, азотемия, артериальная гипертензия, отек (вследствие задержки натрия, гипопроотеинемии, гиперволемии, повышенной проницаемости стенки капилляров), гематурия, нарушения со стороны ЦНС.

Хронический (диффузный) гломерулонефрит — продолжительная прогрессирующая болезнь, для которой характерны диффузное двустороннее воспалительное поражение почек аллергической природы, неоднородное по происхождению, клиническим проявлениям и патогенезу.

Этиология. Хронический гломерулонефрит может возникнуть как результат острого гломерулонефрита, но в большинстве случаев представляет собой первичный процесс. Различают следующие формы хронического гломерулонефрита:

- *инфекционную* (постстрептококковый, при затяжном бактериальном эндокардите, малярии, сифилисе, туберкулезе и других инфекциях);
- *неинфекционную* (сывороточный, поствакцинальный, лекарственный, травматический, при отравлении различными ядами, переохлаждении, тромбозе почечных вен, диффузных болезнях соединительной ткани — ревматоидном артрите, системной красной волчанке, геморрагическом васкулите и др.);
- *особую* (постэклампсический, лучевой, наследственный и т. д.).

Патогенез. Общепризнанной является иммунологическая концепция развития хронического гломерулонефрита. Кроме двух основных механизмов, с которыми связывают возникновение как острого, так и хронического гломерулонефрита, определенное значение имеет гиперчувствительность замедленного типа.

По клиническим признакам функционально-компенсированной фазы болезни различают четыре формы хронического гломерулонефрита:

- *латентную* (65 % всех больных с хроническим гломерулонефритом), которая проявляется изолированным мочевым синдромом — умеренной протеинурией, гематурией. У части больных (20—25 %) возникают отек и транзиторная гипертензия;
- *гипертензивную* (32 % больных), характеризующуюся стойким повышением артериального давления. У 1/3 больных наблюдаются отек, у 2/3 — гематурия, у половины — цилиндрурия и лейкоцитурия, у всех больных — протеинурия;
- *нефротическую* (2—4 % больных), отличающуюся наличием отечного синдрома (у 2/3 больных), выраженной протеинурии и цилиндрурии (у всех больных), характерных изменений в крови (гипопроотеинемия, гиперлипидемия);
- *смешанную, или нефротически-гипертензивную* (2,4 % больных), которая проявляется отеком и артериальной гипертензией (у всех больных), изменениями в моче, как и при нефротической форме, однако, в отличие от нее, характерные изменения в крови отсутствуют.

Количество действующих нефронов у большинства больных сохранено или несколько уменьшено за счет иммунопатологических механизмов.

Дальнейшее развитие болезни происходит с вовлечением как иммунопатологических, так и неиммунных механизмов патогенеза. К первым следует отнести аутоиммунные механизмы повреждения почек, среди которых наибольшую роль играют механизмы клеточного иммунитета с появлением сенсibilизированных к антигенам почки Т-лимфоцитов.

Неиммунные механизмы поражения почек включают протеинурию при повреждении клубочков с дальнейшим накоплением профильтрованного белка в проксимальных канальцах, поражение которых обусловлено активацией пероксидного окисления липидов и лизосомальных ферментов.

Активация внутрипочечной РАС, наблюдаемая при гломерулонефрите, индуцирует замещение паренхимы почек соединительной тканью с распространением патологического процесса на другие структуры почки, особенно интерстиций. Это связано с тем, что ангиотензин II является фактором роста, активирующим пролиферацию клеток.

Гиперфльтрация функционирующих нефронов позволяет поддерживать нормальный уровень общепочечной СКФ в условиях уменьшения количества нефронов, но вместе с тем рассматривается как основной механизм неиммунного повреждения нефронов и их гибели, что обуславливает постоянное уменьшение количества функционирующих нефронов.

Клинические проявления гломерулонефрита включают все почечные синдромы: мочевого, отечный, нефротический, гипертонический, анемический, а также нарушения свертывания крови, канальцевый ацидоз и, в конечном итоге, развитие почечной недостаточности.

В фазе декомпенсации вследствие значительных склеротических изменений и уменьшения количества функционирующих нефронов хронический гломерулонефрит переходит в ХПН.

Пиелонефрит

Пиелонефрит — инфекционно-воспалительная болезнь, при которой в патологический процесс вовлекаются слизистая оболочка мочевых путей и паренхима почек (одновременно или последовательно) с преимущественным поражением интерстициальной ткани почек.

Этиология и патогенез. Инфекция попадает в почки гематогенным путем или в восходящем направлении распространяется по мочевым путям. Как правило, возбудителями являются кишечная палочка, кокки.

Возникновению болезни, переходу острого пиелонефрита в хронический способствуют различные факторы, вызывающие застой мочи (сужение, закупорка мочеточников, аденома предстательной железы), нарушение трофики мочевых путей, болезни и состояния (сахарный диабет, атеросклероз, ожирение, хроническая интоксикация и др.), снижающие реактивность организма.

Развивается пиелонефрит остро и чаще всего (за исключением случаев полного выздоровления) после латентной, малосимптомной фазы переходит в хроническую форму, которая заканчивается сморщиванием почек и почечной недостаточностью.

Патологический процесс начинается с эпителия пузырно-лоханочной системы с дальнейшим переходом на эпителий канальцев, сначала расположенных в мозговом веществе почек, а со временем — на интерстиций этого участка. Затем поражается и корковое вещество. В конечном итоге часть пораженных нефронов гибнет.

Основные функциональные нарушения обусловлены двумя видами повреждений: уменьшением количества функционирующих нефронов и поражением

преимущественно прямых канальцев, расположенных в сосочковом и мозговом веществе почек и главным образом обеспечивающих осморегулирующую функцию. В дальнейшем в патогенезе и клинической картине ведущим признаком становится уменьшение количества функционирующих нефронов, т. е. формируется ХПН.

Клинические проявления пиелонефрита соответствуют таковым при тяжелом инфекционном процессе: интоксикация (особенно в острый период); артериальная гипертензия (в 25 % случаев в начальной стадии и в 75 % — в стадии развития); умеренный отечный синдром и анемия; мочевого синдром (полиурия, в поздней стадии — олигурия, поллакиурия — частое мочеиспускание, гипостенурия, в завершающей стадии — изостенурия, лейкоцитурия, гематурия, умеренная (5—10 г/л) протеинурия, цилиндрурия).

Нарушение клубочково-канальцевого равновесия характеризуется преобладанием канальцевых дисфункций над клубочковыми, особенно в начальных стадиях болезни (своеобразная функциональная диссоциация). Об этом свидетельствуют снижение способности почек к концентрированию мочи вследствие нарушения процесса реабсорбции воды в собирательных трубках, ранний и тяжелый канальцевый ацидоз, вызванный нарушением активации ацидо- и аммиогенеза в проксимальных канальцах, потеря солей, в основе которой — резкое снижение канальцевой реабсорбции ионов натрия. Как следствие, могут развиваться опасные для жизни нарушения водно-электролитного обмена и КОС.

Прогрессирование пиелонефрита сопровождается нарастанием описанных нарушений, уменьшением количества функционирующих нефронов и переходом тубулоинтерстициальной недостаточности в ХПН.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

ГОРМОНЫ И ИХ РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ

С помощью гормонов эндокринная система вместе с нервной и иммунной системами обеспечивает в организме регуляцию физиологических и биохимических процессов. Гормоны оказывают генерализованное продолжительное влияние на организм. Они принимают участие в эмбриогенезе и дальнейшем развитии организма, сохранении гомеостаза, процессах размножения, приспособления (адаптации) к условиям существования, а также влияют на обмен веществ, поведение и другие психофизиологические функции.

Кроме гормонов (тироксин, кортизол, инсулин и др.), которые вырабатывают щитовидная железа, надпочечники, островки поджелудочной железы и другие железы внутренней секреции, немало гормонов продуцируется тканями, отдельными клетками или их скоплениями нежелезистого строения (схема 32).

В частности в органах пищеварения образуются пищеварительные гормоны, такие как гастрин, секретин, холецистокинин и др. Почки являются местом синтеза эритропоэтина, сердце — предсердного натрийуретического пептида, жировая ткань — эстрогенов и недавно открытых гормонов лептина, адипонектина и т. д. Важным источником гормонов служат клетки диффузной нейроэндокринной

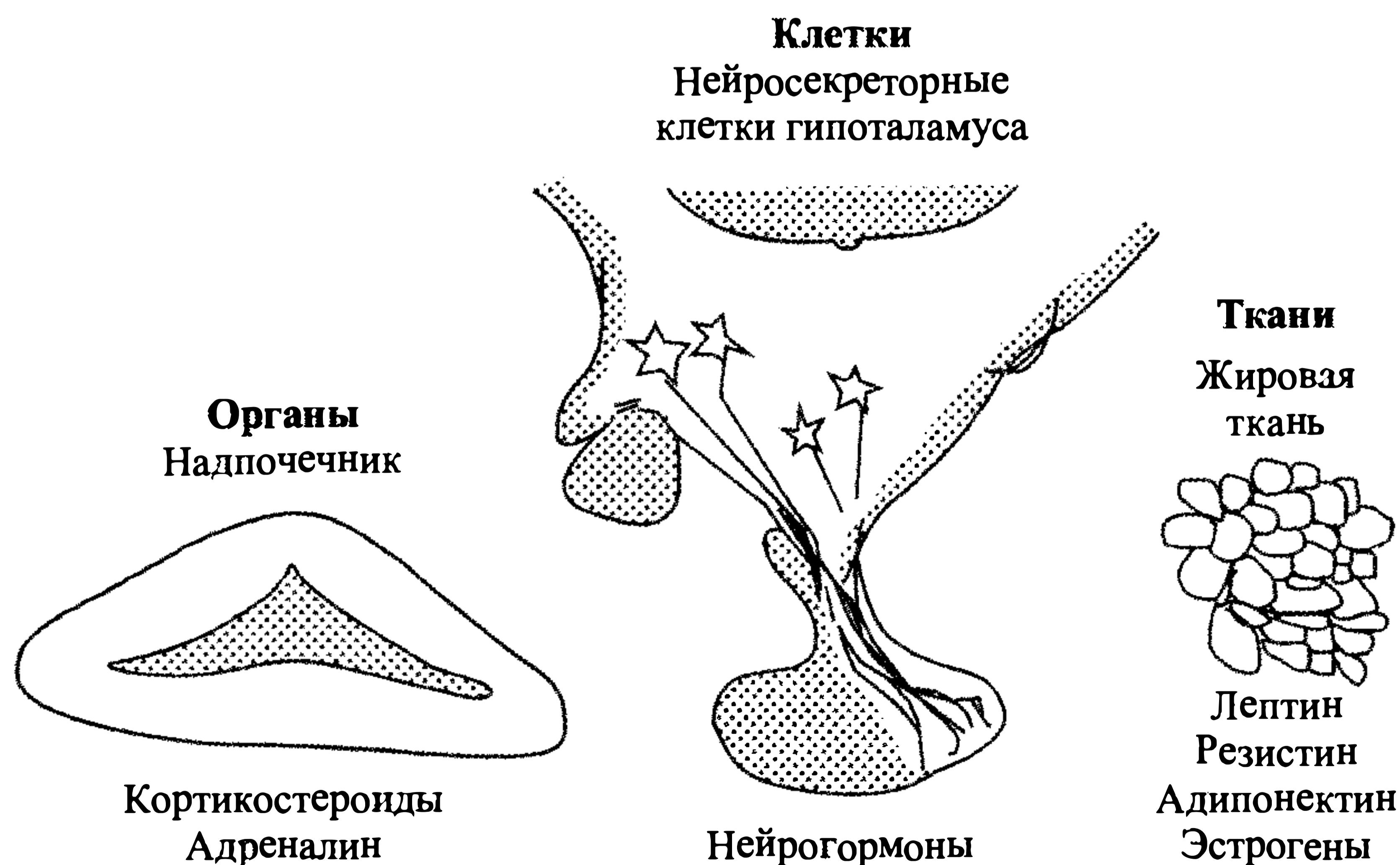


Схема 32. Источники образования гормонов

системы APUD (см. главу XXVIII “Патологическая физиология пищеварения”). Такое разнообразие структурно-функциональной организации эндокринной системы очень затрудняет диагностику и лечение эндокринных болезней.

Классические гормоны соответствуют следующим критериям: 1) синтезируются специализированными эндокринными органами или клетками; 2) выделяются в циркулирующую биологическую жидкость — кровь, лимфу, спинномозговую жидкость (внутренняя секреция); 3) действуют дистантно, т. е. на расстоянии от места образования; 4) имеют чрезвычайно высокую физиологическую активность, которая определяется в концентрациях 10^{-11} — 10^{-9} моль/л; 5) осуществляют избирательное и специфическое влияние на ткани.

Однако следует отметить, что эти критерии несколько условны. Достаточно сослаться на эстрогены, которые частично образуются жировой тканью и нейронами головного мозга и способны действовать в месте образования на соседние клетки (паракринное действие) или даже на те же клетки, где вырабатываются, например, на нейроны или гранулезные клетки фолликулов яичников (аутокринное действие). Некоторые из тканевых гормонов, в частности простагландины, действуют не только локально, но и циркулируют в крови, влияя на отдаленно расположенные органы и ткани. Их отличает широкий спектр проявлений физиологической активности. Такие гормоноподобные вещества получили название *гистогормонов*, или *гормоноидов*. В настоящее время насчитывают почти 100 гормонов и гормоноидов (табл. 24, 25). Их самая главная функция — передача информационного сигнала в системе гуморальной регуляции.

Таблица 24. Гормоны, синтезируемые железами внутренней секреции

Железа(ы)	Гормоны
Гипофиз	
Аденогипофиз	Кортикотропин, лютропин, фоллитропин, пролактин, тиротропин, соматотропин, β-липотропин, β-эндорфин
Промежуточная часть аденогипофиза	Меланотропин, β-эндорфин
Нейрогипофиз	Вазопрессин, окситоцин ¹
Эпифиз	Мелатонин, эпифизные пептиды
Надпочечники	
Корковое вещество	Кортизол, кортикостерон, альдостерон, дегидроизоандростерон, андростендион, прогестерон
Мозговое вещество	Адреналин, энкефалины
Половые железы	
Яичко	Тестостерон, андростендион, эстрадиол, ингибин, активин, фактор регрессии парамезонефрических протоков (мюллеровых каналов)
Яичник	Эстрадиол, эстрон, прогестерон, 17-гидроксипрогестерон, андростендион, тестостерон, ингибин, активин, релаксин, вазопрессин
Щитовидная железа	T ₄ , T ₃ , кальцитонин
Паращитовидные железы	Паратгормон
Поджелудочная железа	Инсулин, глюкагон, амилин, соматостатин, ВИП
Вилочковая железа	Тимопоэтин

¹Гормоны, которые образуются в гипоталамусе и накапливаются в нейрогипофизе до выделения их в кровяное русло.

Таблица 25. Гормоны и гормониды, синтезирующиеся вне железистых органов

Анатомическое образование	Гормоны, гормониды
Гипоталамус и другие участки головного мозга	Рилизинг-гормоны: кортиколиберин, люлиберин, тиролиберин, соматолиберин, соматостатин; вазопрессин, окситоцин, опиоиды, галанин, нейропептид Y и другие нейропептиды, эстрогены, катехолэстрогены, 5 α -дигидротестостерон, дофамин
Пищеварительная система	Гастрин, секретин, холецистокинин, апелин, энтероглюкагон, ВИП, грелин, галанин, нейропептид Y, субстанция P и др.
Печень	Инсулиноподобные факторы роста, ангиотензиноген, 25-гидроксихолекальциферол
Сердце	Предсердный натрийуретический пептид
Почки	Эритропоэтин, 1,2,5-дигидроксихолекальциферол
Предстательная железа	5 α -Дигидротестостерон
Кровь, периферические ткани	Ангиотензины
Жировая ткань	Лептин, резистин, адипонектин, эстрон, эстрадиол
Макрофаги, лимфоциты, макроглия	Цитокины (интерлейкины), кортикотропин, β -эндорфин
Тромбоциты	Фактор роста- β тромбоцитов
Фибробласты, нейроны и другие клетки	Инсулиноподобные факторы роста, трансформирующий фактор роста- α , эпидермальный фактор роста, факторы роста нервов, фибробластов
Плацента	Хорионический гонадотропин, хорионический соматомаммотропин (плацентарный лактоген)
Разные органы	Простагландины

Под действием гормонов в клетках-мишенях развивается ряд функциональных и морфологических изменений, касающихся процессов пролиферации, апоптоза, атрофии, гипертрофии, секреции и т. д. Изменяются электрический потенциал клеточных мембран, их проницаемость для ионов, глюкозы, аминокислот, жирных кислот и других веществ, активность генов. Синтезируются структурные белки, нуклеиновые кислоты, ферменты и другие вещества.

Большинство этих эффектов обусловлено активирующим или тормозящим влиянием гормонов на процессы транскрипции в ядерном геноме клетки согласно классической триаде гормон—ген—фермент. Однако немалая их часть оказывает внегеномное влияние. Так, увеличение скорости проникновения глюкозы и аминокислот через плазмолемму в мышечные и жировые клетки под действием инсулина происходит благодаря прямой стимуляции синтеза белков-транспортёров на полисомах и/или перемещения ГЛЮТ-4 из микровезикул цитоплазмы в клеточную мембрану. К негеномным эффектам относится и почти мгновенное возбуждение нейронов вследствие действия стероидных гормонов.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ

Эндокринная патология возникает как результат органических повреждений или функциональных нарушений, которые касаются синтеза и секреции гормонов, их метаболизма, механизмов действия на клетки и ткани.

По этиологии различают *приобретенные* и *наследственные* эндокринные болезни (эндокринопатии). Основными этиологическими факторами являются бак-

териальные и вирусные инфекции, врожденные хромосомные аномалии, мутации генов, психоэмоциональные травмы, интоксикации, алиментарные факторы, ионизирующее излучение, местные нарушения кровоснабжения (кровоизлияние, тромбоз), поражение опухолевым или воспалительным процессом.

Исключительную роль в возникновении эндокринных болезней играет наследственность. Однако чаще всего речь идет не о доминантном или рецессивном их наследовании, а о предрасположенности к эндокринной патологии, которая может реализоваться в определенных условиях (в частности, сахарный диабет, синдром поликистозных яичников). Примерами врожденных эндокринных нарушений, связанных с хромосомными или генными аномалиями, являются гипогонадизм у мужчин, больных синдромом Клайнфелтера, и ложный гермафродитизм у женщин с аденогенитальным синдромом.

Основные патогенетические формы эндокринных нарушений. В зависимости от патогенеза эндокринопатии она может быть *железистой, периферической* или *дисрегуляторной*. При первичном повреждении железы внутренней секреции развивается первичная эндокринная патология, а в случаях, когда органические поражения или функциональные расстройства сначала возникают за ее пределами (например, в гипоталамическом участке мозга), — вторичная. Чаще всего *первичная эндокринная патология* развивается как аутоиммунный процесс (например, аутоиммунный тиреоидит), опухоль (аденома гипофиза, кортикостерома), некроз или кровоизлияние, врожденные пороки биосинтеза гормонов (врожденная гиперплазия коркового вещества надпочечников).

В возникновении *вторичной эндокринной патологии* преимущественное значение имеют расстройства нейрогормональной регуляции секреции гормонов (например, недостаточная продукция соматолиберина гипоталамусом при карликовости). К группе вторичных гормональных нарушений относятся и периферические, т. е. развивающиеся как результат нарушения рецепции, метаболизма гормонов или связывания их с белками плазмы крови.

В основе патогенеза большинства эндокринных болезней лежит недостаточная (*гипофункция*) или чрезмерная (*гиперфункция*) активность эндокринных желез и клеток. Эти понятия касаются не только желез внутренней секреции, но и отдельных гормонов. Речь идет о том, что любая железа является источником двух или большего числа гормонов. В одном лишь гипофизе вырабатывается не менее 10 различных гормонов белковой природы. Из коркового вещества надпочечников выделены около 50 стероидных соединений, многие из которых обладают гормональной активностью. При тотальном поражении железы вследствие кровоизлияния или воспалительного процесса прекращается или ослабляется продукция всех гормонов. Например, некроз передней доли гипофиза (аденогипофиза) приводит к *генерализованной аденогипофизарной недостаточности*. Тем не менее известно немало эндокринных расстройств, характеризующихся изолированным нарушением секреции того или иного гормона, которое определяют как *парциальную* (частичную) *эндокринную гипер-* или *гипофункцию*. Это видно на примере болезни Иценко—Кушинга, обусловленной избыточной секрецией кортикотропина (адренкортикотропного гормона), и синдрома Кальмана, т. е. врожденного вторичного гипогонадизма, когда изолированный недостаточный синтез лютропина аденогипофизом является причиной слабого развития половых органов и вторичных половых признаков.

Понятие эндокринной гипо- или гиперфункции не исчерпывает всего многообразия эндокринопатий, течение некоторых из них происходит по типу *дисфункции*. Она обусловлена разнонаправленными изменениями синтеза гормонов и близких к ним физиологически активных соединений в одном и том же эндокринном органе или же образованием и поступлением в кровь аномальных по молекулярному строению и биологическим свойствам гормональных веществ. Так, патогенез врожденного адреногенитального синдрома, который приводит к развитию женского ложного гермафродитизма, связан с блокадой определенных ферментов биосинтеза стероидов в корковом веществе надпочечников. Это обуславливает резкое угнетение образования кортизола (гидрокортизона) с дальнейшим усилением продукции надпочечных андрогенов. Аденогипофиз может вырабатывать структурно измененные белковые гормоны, что вызывает полную или частичную потерю ими специфической биологической активности.

Подобно большинству других болезней, эндокринные болезни протекают в *острой* или *хронической* форме.

По морфологическим признакам — количеству пораженных патологией эндокринных желез — эндокринопатии бывают *моногландулярными* и, реже, *полигландулярными*.

Патогенез эндокринных нарушений изучают на экспериментальных моделях, создаваемых на лабораторных животных посредством удаления, разрушения желез, введения гормональных и фармакологических веществ, которые избирательно влияют на синтез, транспорт, секрецию гормонов или их взаимодействие с клетками-мишенями. В последнее время значительное распространение приобретают так называемые альтернативные методы: исследование *in vitro* (“в стеклянной посуде”) на культивированных эндокринных клетках человека и животных, компьютерное моделирование и др., что позволяет сохранить жизнь многим животным. Немало данных о патогенезе эндокринных нарушений получено во время проведения исследований на больных, чему способствовало появление высокочувствительных гормональных методик.

Роль эндокринных взаимосвязей в патогенезе эндокринопатий. Все звенья эндокринной системы функционируют в тесной взаимосвязи. Прямое стимулирующее действие гипофизарных тропных гормонов на подчиненные эндокринные железы (тиротропина — на щитовидную железу, кортикотропина — на корковое вещество надпочечников, гонадотропинов — на половые железы) отображает так называемые вертикальные регуляторные связи в эндокринной системе. Кроме них существует эндокринная регуляция по горизонтальному типу. В частности эстрогены яичников стимулируют образование тиреоидных гормонов в щитовидной железе (дистантное действие), а инсулин, который образуется в β -эндокриноцитах островков поджелудочной железы, угнетает секрецию глюкагона в расположенных вблизи α -эндокриноцитах (паракринная регуляция). Поэтому нарушение функции одной эндокринной железы неизбежно обуславливает цепную реакцию гормональных изменений. Так возникают *сочетанные (коррелятивные) эндокринные нарушения*: недостаточность половых желез при сахарном диабете, функциональное перенапряжение, а затем истощение β -эндокриноцитов островков поджелудочной железы при гиперфункции коркового или мозгового вещества надпочечников. В эксперименте удаление щитовидной железы вызывает угнетение активности половых желез и коркового вещества надпочечников. После кастра-

ции развивается гипертрофия коркового вещества надпочечников. К этому типу эндокринопатий относится также сочетание гиперандрогении с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью у больных с синдромом Штейна—Левенталя, для которого характерны поликистоз яичников, аменорея, ожирение, бесплодие.

Реакция эндокринной железы на первичное повреждение другого звена эндокринной системы нередко является компенсаторной и направлена на сохранение гомеостаза.

Гормоны подразделяют на *синергисты*, которые влияют на физиологические и биохимические процессы в одинаковом направлении, и *антагонисты*, которые действуют противоположно. Так, гипогликемический эффект инсулина можно нейтрализовать введением кортизола или адреналина. Если у собак с удаленной поджелудочной железой удалить и надпочечники, проявления сахарного диабета будут значительно слабее. Некоторые гормоны характеризуются однонаправленным влиянием на обмен веществ (например, адреналин и глюкагон, обуславливающие гипергликемию).

Такое деление гормонов в значительной мере условно. Хотя инсулин и кортизол по-разному влияют на уровень глюкозы в крови, их совместное действие направлено на улучшение снабжения тканей углеводами: кортизол способствует повышению концентрации глюкозы в крови, инсулин облегчает проникновение ее вглубь клетки. Глюкокортикоиды и соматотропин (гормон роста) действуют как антагонисты относительно белкового обмена: первые способствуют расщеплению белков, тогда как второй обладает анаболическим свойством. Тем не менее по влиянию на энергетический обмен их можно назвать синергистами, так как глюкокортикоиды вызывают гипергликемию, а соматотропин оказывает липолитическое действие, т. е. общий эффект этих гормонов заключается в усилении окисления углеводов и жиров.

Соотношение гормонов — антагонистов и синергистов — занимает основное место в патогенезе некоторых эндокринных расстройств. Так, нарушение толерантности к глюкозе и гипергликемия могут развиваться в результате усиленного выделения антагонистов инсулина: глюкагона, соматотропина или глюкокортикоидов.

Роль аутоиммунных процессов в патогенезе эндокринных нарушений. Отклонения в системе иммунного гомеостаза при эндокринных болезнях проявляются образованием антител к антигенам тканей эндокринной железы (например, в щитовидной железе — к тиреоглобулину, рецепторам тиреотропина), других тканей (мышечной и жировой — к рецепторам инсулина) или гормонов, циркулирующих в крови. Изменяются также количество и функциональное состояние Т- и В-лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов. Примером аутоиммунного заболевания является аутоиммунный тиреоидит, к которому приводит повреждение щитовидной железы органоспецифическими антителами. После травмы яичка иногда развивается аутоиммунный орхит, обусловленный нарушением проницаемости гематотестикулярного барьера.

Если аллергическая реакция активизирует секреторные клетки железы, следствием аутоагрессии является усиление ее функции. Стимулирующее влияние антител на продукцию гормонов в эксперименте доказано повышением функциональной активности половых желез после введения животным соответствующих цитотоксических сывороток, содержащих антитела к антигенам яичка или яичника, в невысоких дозах.

Аутоантитела к гормонам способны нейтрализовать их биологическую активность. В крови больных нередко обнаруживают антитела к инсулину, соматотропину, тиреотропину.

Основные механизмы эндокринных болезней. Регуляция секреции гормонов направлена на оптимальное обеспечение физиологической потребности организма в гормонах. Она осуществляется гуморальными и нервными путями. Наиболее сложной является организация эндокринной функции в тех случаях, когда секреция гормонов регулируется гипоталамо-гипофизарной системой (схема 33).

В зависимости от уровня поражения эндокринной системы различают следующие механизмы эндокринных болезней: 1) нарушение центральной нервной и нейроэндокринной регуляции эндокринных функций; 2) нарушение синтеза и секреции гормонов; 3) нарушение транспорта, метаболизма и реализации биологического действия гормонов.

Нарушение центральной регуляции эндокринных функций реализуется двумя путями: нервно-проводниковым и нейрогуморальным (нейроэндокринным). Эти же пути задействованы в нормальной регуляции эндокринных функций.

Нервная регуляция может быть прямой и косвенной. Прямая нервная регуляция характерна для секреции гипоталамических релизинг-гормонов, катехоламинов мозгового вещества надпочечников, эпифизарного мелатонина. Под косвенной регуляцией подразумевают влияние нервной системы на кровоснабжение эндокринной железы, синтез и секрецию тропных гормонов.

Нарушение нервной регуляции нередко приводит к возникновению эндокринопатии. Так, психическая травма может стать причиной развития эндокринного бесплодия, сахарного диабета, тиреотоксикоза. Существование психогенных эн-

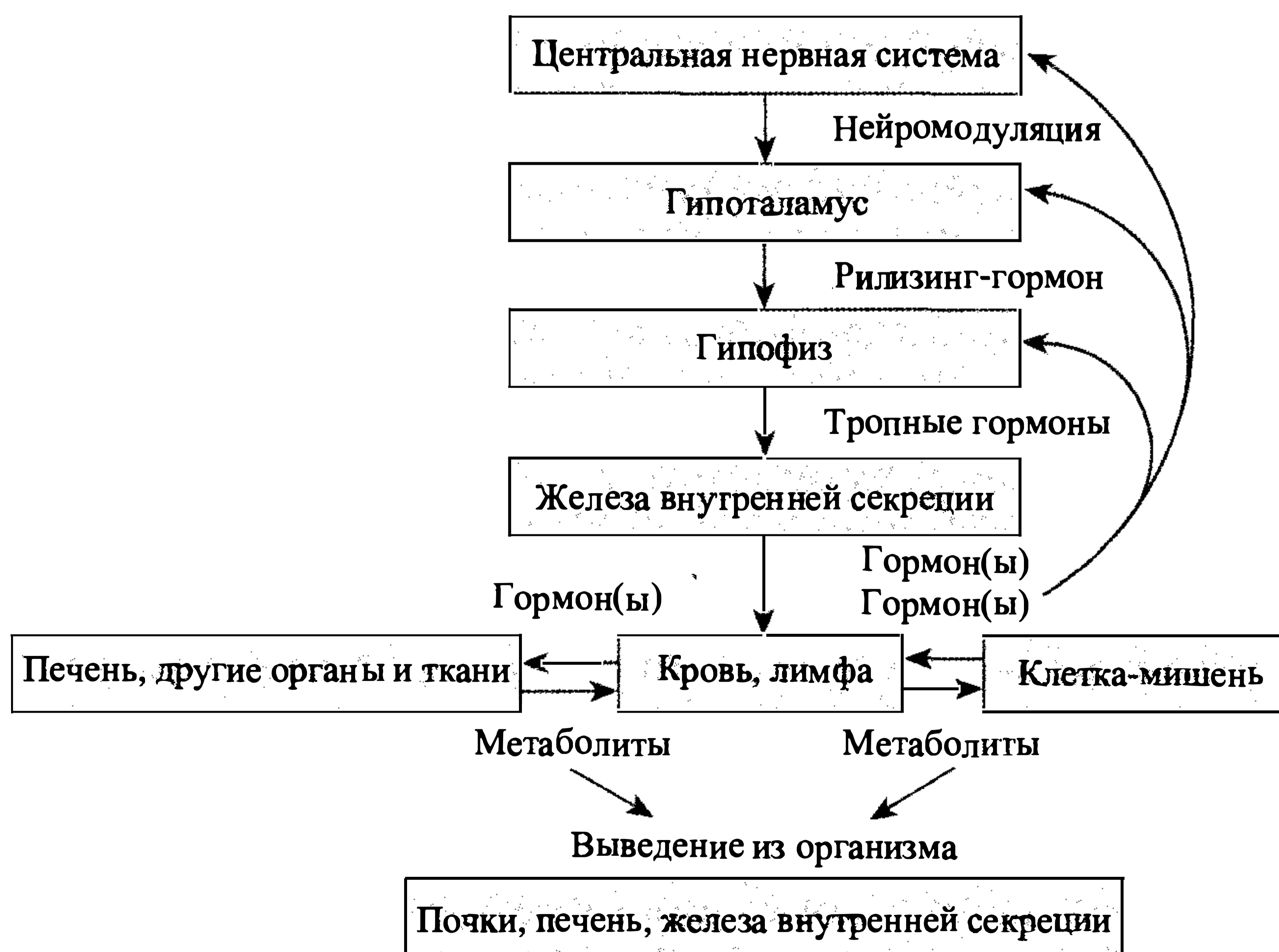


Схема 33. Физиологическая организация эндокринной функции

докринопатий подтверждает большое значение ЦНС в патогенезе нарушений деятельности эндокринных желез.

Разрушение или стимуляция определенных участков лимбической системы, ретикулярной формации ствола мозга, промежуточного мозга нарушает секрецию гормонов.

Нарушения нейроэндокринной регуляции обусловлены первичным поражением гипоталамуса или связанных с ним вышерасположенных отделов головного мозга. Именно в гипоталамусе сосредоточены главные центры регуляции секреции гормонов гипофиза и, следовательно, ряда подчиненных ему эндокринных желез. Поэтому при поражении центральных механизмов регуляции могут возникать *плюригландулярные* (множественные) *болезни эндокринной системы*.

Нейроэндокринная регуляция осуществляет интеграцию нервных и гормональных сигналов и поддерживает гормональное равновесие по принципу обратных связей. Ее анатомическим субстратом является гипоталамо-гипофизарный комплекс и некоторые внегипоталамические образования: гиппокамп, миндалевидные ядра и др. Как правило, речь идет о саморегуляции деятельности подчиненных гипофизу желез посредством *отрицательной обратной связи*. Это означает, с одной стороны, что повышение уровня гормона "подчиненной" железы в циркулирующей в организме крови тормозит секрецию соответствующего тропного гормона гипофиза, и таким образом нормализуется функция периферической железы. С другой стороны, ослабление секреции гормона обуславливает автоматическое усиление гипофизарной стимуляции, вследствие чего опять-таки восстанавливается гормональное равновесие (рис. 69).

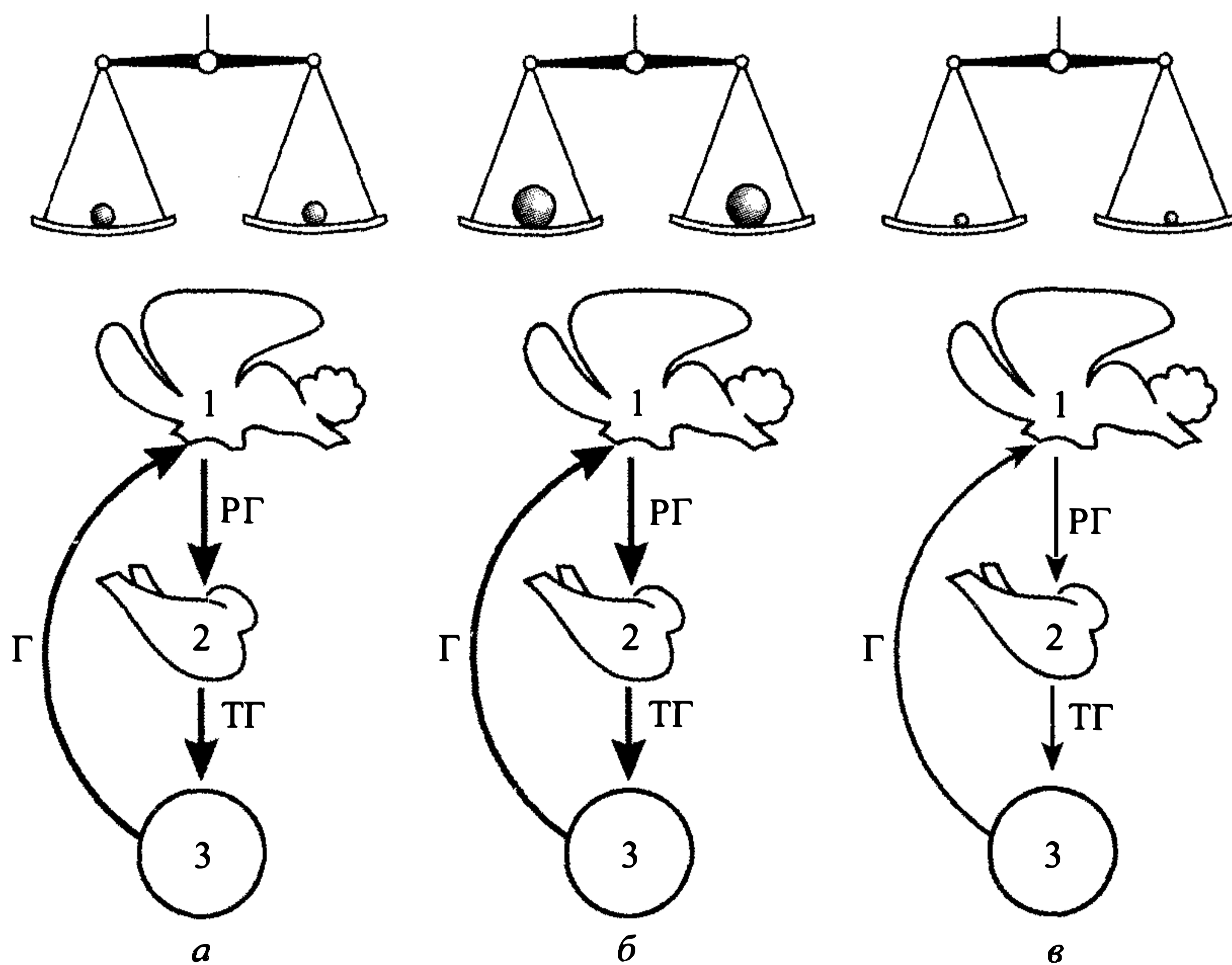


Рис. 69. Регуляция гормонального равновесия в норме (а) и при нарушении системы обратной связи (б — при снижении, в — при повышении возбудимости гипоталамуса):

1 — гипоталамус; 2 — гипофиз; 3 — периферическая железа; Г — гормон периферической железы; РГ — рилизинг-гормон; ТГ — тропный гормон гипофиза

Одно из многочисленных экспериментальных доказательств существования отрицательной обратной связи заключается в том, что удаление у крысы или собаки одного надпочечника вызывает повышение секреции кортикотропина, что приводит к гипертрофии оставшейся железы. Длительное введение тестостерона в высоких дозах обуславливает атрофию яичек, а кортизол в аналогичных опытах вызывает атрофию коркового вещества надпочечников. В обоих случаях это связано с угнетением продукции соответствующих тропных гормонов гипофиза.

В отдельных случаях гормон периферической железы способен стимулировать секрецию соответствующего гормона гипофиза (*положительная обратная связь*). Например, обязательной предпосылкой овуляции (выхода яйцеклетки из фолликула) в яичнике является многократное повышение уровня гонадотропных гормонов в крови, которое происходит благодаря стимулирующему влиянию эстрогенных гормонов яичника на секрецию гонадотропных гормонов.

В нейросекреторных клетках гипоталамуса образуются рилизинг-гормоны (нейрогормоны пептидной структуры), которые стимулируют (*либерины*) или тормозят (*статины*) высвобождение гормонов аденогипофиза в кровь. К либерином относятся кортиколиберин, тиреолиберин, соматолиберин, гонадолиберин, пролактолиберин, меланолиберин, к статином — соматостатин, меланостатин. Они выделяются из терминалей аксонов нейросекреторных клеток в кровь и через ножку гипофиза попадают в его переднюю и промежуточную доли.

Гормоны вазопрессин и окситоцин, секретлируемые в задней доле гипофиза (нейрогипофиза), образуются в крупноклеточных ядрах передней гипоталамической области. Отсюда они по аксонам нейросекреторных клеток поступают в нейрогипофиз, где и депонируются. Переносчиками вазопрессина и окситоцина являются специальные белки — нейрофизины. Секреция рилизинг-гормонов регулируется и модулируется многочисленными нейромедиаторами, нейропептидами, другими регуляторами. К ним относятся норадреналин, серотонин, дофамин, кисспептины, опиоиды, NO, галанин, нейропептид Y и др. Например, доказано, что в регуляции секреции гонадолиберина принимают участие по меньшей мере 25 физиологически активных веществ головного мозга.

Кроме поддержания гормонального равновесия биологическая целесообразность нейроэндокринной регуляторной системы заключается в том, что она осуществляет каскадное усиление нервных сигналов и генерализацию их посредством посылания гормональных сигналов ко всем тканям организма.

Поражение нейроэндокринных структур нарушает гормональное равновесие. Например, поражение надзрительного (супраоптического) и околожелудочкового (паравентрикулярного) ядер гипоталамуса сопровождается нарушением синтеза и транспорта вазопрессина и окситоцина. Нарушения секреции гипофизарных гормонов могут возникать в результате нарушения регуляторных функций эндогенных опиоидов, катехоламинов и других нейромедиаторов.

Нарушение нормального функционирования механизма обратной связи между гипоталамо-гипофизарной системой и подконтрольными ей железами является важнейшим патогенетическим звеном некоторых эндокринных расстройств.

Нарушение скорости образования (синтеза) и выделения (секреции) гормонов — один из главных механизмов возникновения и развития эндокринной патологии. Синтез и секреция гормонов существенно отличаются для производных аминокис-

лот, белково-пептидных, стероидных и других гормонов. Так, синтез гормонов щитовидной железы происходит в составе тиреоглобулина, содержащегося в коллоиде в полости фолликулов, путем присоединения йода к тирозину и конденсации йодированных остатков этой аминокислоты. Затем эпителий фолликулов посредством пиноцитоза поглощает капли коллоида. Процесс гормонообразования завершается протеолитическим расщеплением тиреоглобулина, что обуславливает высвобождение тироксина и трийодтиронина и выделение этих гормонов в кровь.

Белковые (пептидные) гормоны образуются по общеизвестной схеме белкового синтеза вследствие активации соответствующих генов. Как правило, сначала синтезируется крупная молекула препрогормона. Последовательное ферментное расщепление и изменение пространственной конфигурации этой молекулы происходят в цистернах гранулярной (шероховатой) эндоплазматической сети и в комплексе Гольджи, что обуславливает образование сначала прогормона, а затем — собственно гормона.

Начальным субстратом для синтеза стероидных гормонов является холестерин, который поступает в гормонообразующие клетки из крови или синтезируется в них из уксусной кислоты. От молекулы холестерина отделяется боковая цепь, а остаток молекулы подвергается многочисленным химическим модификациям при участии ферментов гладкой эндоплазматической сети. По такой схеме образуются кортикостероиды, эстрогены, андрогены, прогестины.

Стероидные гормоны не задерживаются в железах и поступают в кровь путем обычной диффузии. Белково-пептидные гормоны накапливаются в клетках, где они синтезируются, в виде гранул и секретируются посредством экзоцитоза под влиянием стимулирующих нервных или гуморальных факторов.

Известны определенные ритмы секреции гормонов в зависимости от времени суток, освещения, времени года, колебаний физиологической активности органов и систем. Так, максимальная секреция мелатонина наблюдается ночью в условиях минимального освещения (фотопериодичность). Наиболее высокая концентрация в крови тестостерона, глюкокортикоидов, кортикотропина определяется в утренние часы, гормона роста — в первые ночные часы и т. д. Секреция женских половых гормонов изменяется не только на протяжении суток, но и ежемесячно согласно стадиям менструального цикла.

Местные патологические процессы в эндокринных железах изменяют их функциональную активность. Гипофункция развивается в результате уменьшения массы паренхимы железы (атрофия, некроз), недостаточности ферментных систем и кофакторов биосинтеза гормонов (фолиевая кислота, микроэлементы и др.), блокады механизмов депонирования и секреции. Наоборот, избыточная продукция гормонов (гиперфункция) обусловлена увеличением массы железистого эпителия (гиперплазия, гипертрофия, доброкачественные и злокачественные опухоли), активацией ферментов биосинтеза гормонов и т. д. Особенностью гормонально активных опухолей желез, которые в нормальных условиях контролируются гипофизом, является их автономность, т. е. независимый характер секреции гормонов. Поэтому замедление секреции соответствующего тропного гормона аденогипофизом по механизму обратной связи не тормозит секрецию гормонов в опухолевых клетках периферической эндокринной железы.

Эндокринная дисфункция нередко является результатом наследственного дефекта ферментов биосинтеза гормонов (адреногенитальный синдром).

Нарушения скорости образования и выделения гормонов могут возникать вследствие изменения чувствительности желез к нервным и гуморальным регуляторам. Так, уменьшение количества рецепторов лютропина на мембранах интерстициальных клеток яичек, вызванное длительной стимуляцией половых желез препаратом этого гонадотропина, обуславливает недостаточный ответ на эндогенный гонадотропин и снижение выработки тестостерона. Избыток прогестерона или андрогенов в крови угнетает чувствительность гонадотропоцитов гипофиза к рилизинг-фактору лютропина. Причиной измененной чувствительности железы может стать нарушение трофической иннервации. Например, после перерезки симпатических нервов изменяется реакция коркового вещества надпочечников на стимуляцию кортикотропином.

Различают *абсолютную* и *относительную* недостаточность эндокринных желез. Последняя возникает при повышенной потребности организма в гормонах, тогда как в условиях физиологического покоя показатели секреции гормонов находятся в пределах нормы. Несоответствие продукции кортикостероидов потребностям организма нередко отмечают, например, при бронхиальной астме и других аллергических болезнях.

Неполноценность гормональных резервов определяют с помощью специальных функциональных проб. В частности, нагрузка глюкозой с дальнейшим определением уровня инсулина в крови позволяет выявить у части больных сахарным диабетом истощение резервных возможностей клеток, вырабатывающих инсулин.

Нарушения транспорта, метаболизма и биологического действия гормонов. Эти нарушения формируют внежелезистый механизм эндокринных расстройств, возникающих на фоне нормальной секреции гормонов.

Транспорт гормонов в организме осуществляется биологическими жидкостями (кровью, лимфой, спинномозговой жидкостью). В крови гормоны находятся в свободном состоянии или образуют комплексы с белками. Именно свободные молекулы обладают гормональной активностью, что является важной составляющей гормональной регуляции. Особенно это касается стероидных и тиреоидных гормонов. Например, свободная фракция тиреоидных гормонов составляет лишь 1 % общего содержания их в крови, андрогенов — 1—3 %.

Связывающие (транспортные) белки крови образуются в печени, откуда поступают в кровь. Они избирательно связывают определенные гормоны. Так, транскортин образует комплексы с глюкокортикоидами и прогестинами, тестостерон-эстрадиолсвязывающий глобулин взаимодействует с эстрогенами и андрогенами, тироксинсвязывающий глобулин — с гормонами щитовидной железы и т. д. Именно эти гормоны регулируют интенсивность синтеза в печени соответствующих связывающих белков.

Связывающие белки выполняют не только транспортную функцию. Они образуют депо, из которого гормоны быстро высвобождаются в случае необходимости. Существенная роль белков заключается и в том, что они предохраняют гормоны от преждевременной метаболической деградации и продлевают срок их циркуляции в крови. Кроме того, они связывают избыточное количество гормонов и таким образом предотвращают гормональное “отравление”. Этот защитный механизм срабатывает в частности во время беременности, когда значительно возрастает секреция кортикостероидов, эстрогенов и прогестинов.

Известны гормональные нарушения, обусловленные изменением концентрации связывающих белков плазмы крови. Симптомы гипертиреоза могут развиваться в результате снижения концентрации тироксинсвязывающего глобулина. У женщин с признаками вирилизации (рост волос по мужскому типу, низкий голос, недоразвитие вторичных половых признаков) нередко обнаруживают угнетение тестостерон-эстрадиолсвязывающей способности плазмы крови.

Метаболизм и выведение гормонов из организма — важные механизмы сохранения гормонального равновесия. Обычно скорость этих процессов изменяется согласно интенсивности секреции гормонов. Время циркуляции гормонов в сосудистом русле варьирует от нескольких минут (например, для гипоталамических рилизинг-гормонов) до нескольких суток и даже недель (для тиреоидных гормонов).

Метаболические преобразования гормонов происходят в печени, почках, кишечнике и других органах. Белково-пептидные гормоны подвергаются расщеплению протеиназами, тиреоидные — дейодиназами. Стероидные гормоны инактивируются посредством присоединения гидроксильных и других групп.

Метаболизм гормонов сопровождается потерей их активности и образованием водорастворимых соединений, которые легко выводятся с мочой, желчью, слюной. Тем не менее в результате метаболизма гормонов могут синтезироваться новые вещества, которые иногда даже превосходят своего предшественника по силе гормонального действия.

При нарушении процессов метаболизма гормонов (цирроз, гепатит, низкая или высокая активность ферментов метаболизма) также возникают гормональные расстройства.

Реализация *биологического действия* гормонов начинается с их взаимодействия с соответствующими *клеточными рецепторами* — белковыми молекулами, которые имеют значительное химическое сродство к определенным гормонам и исключительно или преимущественно взаимодействуют именно с ними. Физиологическая реакция клетки на гормон в значительной мере зависит от количества гормональных рецепторов.

По месту расположения различают мембранные рецепторы, встроенные в клеточную оболочку, и внутриклеточные, которые содержатся в цитоплазме и ядре. С мембранными рецепторами взаимодействуют катехоламины (адреналин, дофамин), белково-пептидные гормоны (инсулин, гипофизарные гормоны). Из мембранных рецепторов гормональные сигналы поступают во внутриклеточные биохимические системы и гены.

Принципиально иными являются механизмы действия стероидных и тиреоидных гормонов. Благодаря малым размерам молекул они легко проникают внутрь клетки, образуя комплексы с соответствующими цитоплазматическими и ядерными рецепторами. Эти рецепторы функционируют как регуляторы активности генов, а роль гормонов состоит в обеспечении целевой доставки рецепторных молекул в соответствующие гены. Недавно выявлено наличие мембранных рецепторов стероидных гормонов, сигналы из которых также поступают в ядро клетки-мишени. Однако некоторые изменения, вызываемые стероидными и тиреоидными гормонами в клетке, не нуждаются в участии ядерного генома. В частности они могут оказывать непосредственное влияние на активность ферментов.

Нарушение гормональной рецепции в клетках обуславливает ряд патологических отклонений. Например, из-за врожденного отсутствия клеточных рецепторов андрогенов у мужчин развивается синдром тестикулярной феминизации. Он характеризуется появлением женских вторичных признаков, несмотря на то что яички продуцируют достаточное количество тестостерона. Гирсутизм (оволосение у женщин по мужскому типу) может быть обусловлен повышенной чувствительностью волосяных фолликулов к эндогенным андрогенам. Известны случаи женского гипогонадизма вследствие нечувствительности яичников к гонадотропным гормонам (синдром резистентных яичников).

Инсулиновые рецепторы ответственны за развитие нечувствительности тканей к инсулину при ожирении, что приводит к возникновению сахарного диабета (схема 34). Повышение уровня инсулина в крови в ответ на гипергликемию, обусловленную чрезмерным употреблением углеводов, уменьшает количество инсулиновых рецепторов. Как следствие, снижается чувствительность тканей к инсулину, что способствует повышению концентрации глюкозы в крови с дальнейшим уменьшением количества инсулиновых рецепторов.

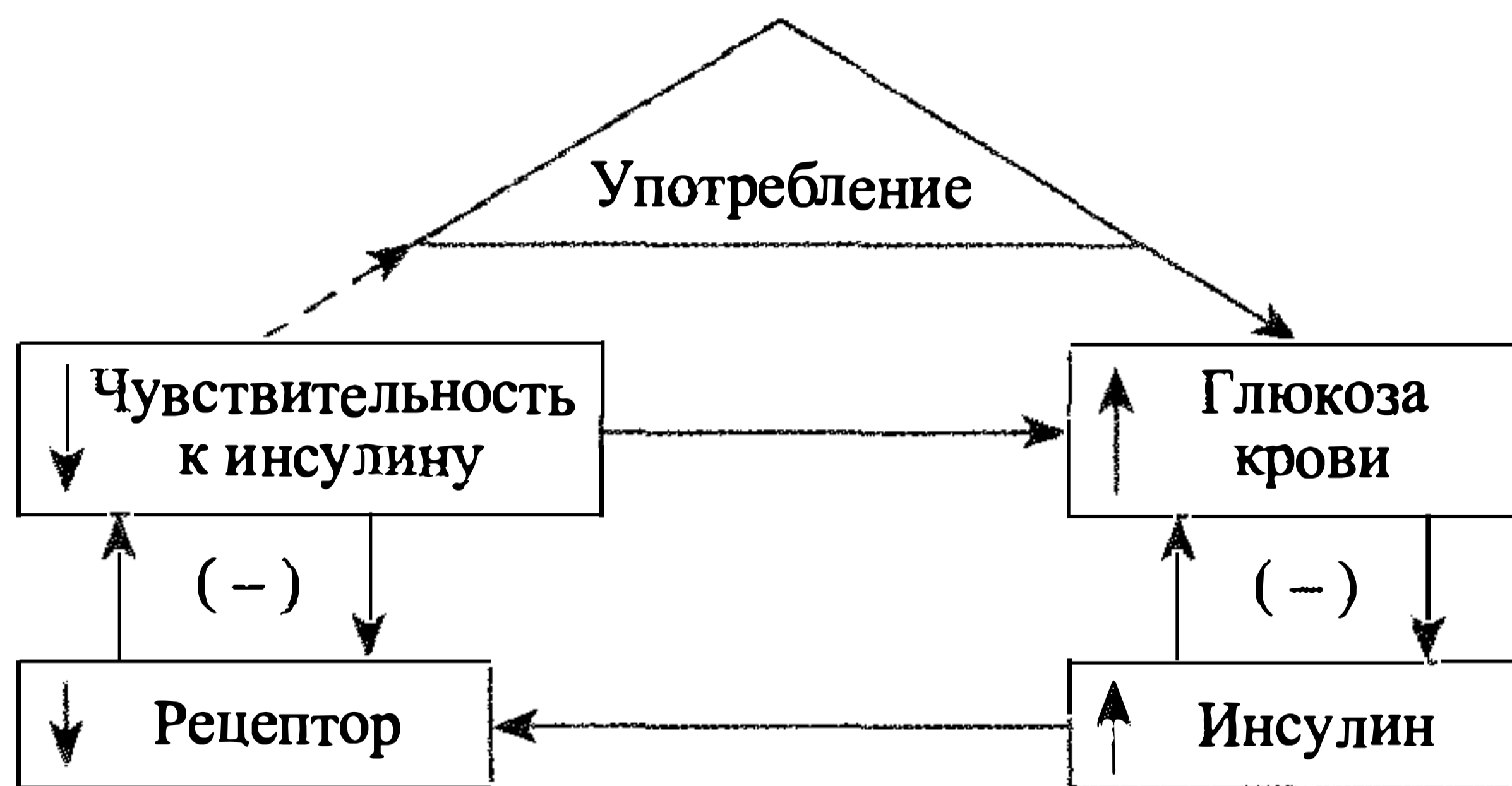


Схема 34. Патогенез инсулинорезистентности при ожирении (по Кану и Роту, 1975)

Таким образом, характер основных проявлений эндокринной патологии (гипо- и гиперфункции) зависит от направленности функциональных изменений (повреждений) на всех уровнях регуляции — от секреции гормонов до реализации их биологического действия (табл. 26).

Таблица 26. Патогенез эндокринных нарушений

Уровень повреждения эндокринных функций	Характер изменений	
	при гипофункции	при гиперфункции
Центральная регуляция инкреторной функции:		
• стимуляция	Ослаблена	Усилена
• торможение	Усилена	Ослаблена
Продукция и выделение гормона	Уменьшена	Увеличена
Связывание гормона с белками крови	Повышена	Снижена
Тканевая рецепция, чувствительность органов-мишеней	Снижены	Повышены
Метаболическая инактивация гормона	Усилена	Ослаблена

Компенсаторно-приспособительные механизмы. В патогенезе эндокринных, как и других болезней, различают, с одной стороны, механизмы повреждения, т. е. возникновение и развитие гормональных нарушений, а с другой — механизмы компенсации и восстановления. К последним относится, например, компенсаторная гипертрофия яичника или яичка после удаления одной железы. Гипертрофия и гиперплазия секреторных клеток коркового вещества надпочечников способны полностью компенсировать ее недостаточность при хирургическом удалении большей части железы. Эти компенсаторные реакции регулируются отрицательной обратной связью гипофиза с периферическими эндокринными органами.

Один из эффективных путей приспособления организма к патологическим нарушениям секреции гормонов заключается в регуляции связывания гормонов белками крови. Так, повышенное связывание глюкокортикоидов с транскортином плазмы, наблюдаемое при надпочечниковой недостаточности, защищает эти гормоны от метаболической деградации и тем самым способствует поддержанию нормальной концентрации их в крови. Устранение неблагоприятного влияния гипо- и гиперсекреции гормонов достигается также изменением активности ферментов печени и других органов, в которых эти гормоны разрушаются и инактивируются.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИЙ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

Нарушение функций гипофиза

Пангипопитуитаризм, или полную недостаточность функции гипофиза, воссоздают в эксперименте путем удаления всей железы (гипофизэктомия) или передней ее доли. Наиболее подробно последствия гипофизэктомии изучены у собак и крыс. У молодых животных после удаления гипофиза развивается сложный симптомокомплекс, обусловленный дезорганизацией обмена веществ и регуляции эндокринных функций. К наиболее заметным внешним проявлениям этого состояния относится резкая задержка роста и общего развития животных. Прекращение роста связано главным образом с нарушением соматотропной и тиреотропной функций гипофиза. Большинство других нарушений обусловлено недостаточным образованием гормонов в периферических железах — щитовидной, надпочечных и половых, которые подвергаются атрофии в результате угнетения стимулирующей функции тропных гормонов гипофиза.

У гипофизэктомированных животных наблюдаются вялость и малоподвижность, снижение основного обмена, склонность к гипогликемии, снижению температуры тела (гипотермия), мышечного тонуса и резистентности к различным неблагоприятным влияниям.

У человека полная недостаточность функции гипофиза бывает врожденной и приобретенной. Чаще всего причиной болезни являются опухоль, послеродовой некроз гипофиза, травма основания черепа, воспаление, тромбоз, вирусная инфекция. Поражение железы в эмбриональный период или перед половым созреванием приводит к карликовости, половому недоразвитию, ослаблению функций щитовидной железы, эндокринно-обменным нарушениям, снижению общей активности.

При разрушении свыше 95 % массы железы у взрослых развивается *гипофизарная кахексия*, или болезнь Симмондса, для которой характерны общее истощение, атрофия щитовидной железы, надпочечников и половых желез, мышечной ткани, внутренних органов, разрушение костной ткани, выпадение зубов и волос, расстройство функций автономной нервной системы, гипогликемия. Большинство нарушений связано с прекращением синтеза соматотропина, тиреотропина и кортикотропина.

Гипофункция аденогипофиза. Патогенез и симптомы гипофункции аденогипофиза зависят от того, секреция какого именно гормона или гормонов нарушена.

Для частичной недостаточности функции аденогипофиза характерно уменьшение продукции какого-то одного гормона. Например, раннее выпадение или угнетение соматотропной функции приводит к развитию *гипофизарной карликовости*. Ослабление синтеза белков обуславливает атрофию мышечной и соединительной тканей, что внешне проявляется общим старением, образованием морщин, дряблостью кожи. Вследствие выпадения липолитического действия соматотропина может увеличиваться относительная масса жировых отложений. Поскольку половое развитие связано с соматическим, половые органы остаются в инфантильном состоянии (гипогонадизм).

Гонадотропная недостаточность обуславливает вторичный гипогонадизм, физическое недоразвитие, задержку полового развития — *гипофизарный инфантилизм*. У девочек наблюдаются отсутствие менструаций, бесплодие, у мальчиков — задержка опущения яичек в мошонку (крипторхизм) и их гипоплазия.

Гиперфункция аденогипофиза. Большинство патологических изменений, наблюдаемых у человека при гиперфункции аденогипофиза, можно воссоздать в эксперименте путем введения животным экстрактов гипофиза или отдельных гормонов.

Гиперпродукция соматотропина у человека проявляется как *гипофизарный гигантизм* или *акромегалия*, в зависимости от того, в каком возрасте возникла патология. Гипофизарный гигантизм развивается при избыточной секреции соматотропина в молодом возрасте, до закрытия эпифизарных зон роста. Аналогичные гормональные нарушения в старшем возрасте, после закрытия эпифизарных швов и прекращения роста, служат причиной акромегалии.

Источником повышенной секреции соматотропина при акромегалии является эозинофильная аденома гипофиза. Отдельные части тела непропорционально увеличиваются, черты лица также становятся более крупными. Одновременно наблюдается увеличение внутренних органов — спланхномегалия (увеличение печени, селезенки, сердца и др.). Изменения внешнего вида больного обусловлены усилением периостального роста и разрастанием мягких тканей.

При акромегалии концентрация соматотропина в крови может превышать нормальные показатели в 100 раз и более. Патологическое действие избытка соматотропина на организм определяется способностью гормона повышать проницаемость клеточных оболочек для аминокислот, ускорять включение их в синтезированный белок, тормозить распад белков. В результате интенсивного липолиза и торможения образования жира из углеводов активизируется мобилизация жира из депо, увеличивается содержание неэстерифицированных жирных кислот в крови, усиливаются окисление их в печени и образование кетоновых тел. Вследствие влияния соматотропина на различные звенья регуляции углеводного обмена при акромегалии часто наблюдаются гипергликемия, снижение чувствительности тканей к инсулину.

Патологическое действие соматотропина на соединительную, костную и хрящевую ткани при акромегалии обусловлено, в частности, способностью гормона стимулировать выработку оксипролина (важнейшего компонента коллагена) и хондроитинсульфата. Эти и ряд других эффектов соматотропина опосредуются особым белковым фактором — соматомедином (инсулиноподобным фактором роста), который образуется в печени под действием соматотропина.

Другая распространенная форма гиперфункции аденогипофиза — *болезнь Иценко—Кушинга*. Для нее характерны усиленная секреция кортикотропина, обусловленная доброкачественной кортикотропинпродуцирующей базофильной опухолью гипофиза и, как следствие, избыточная секреция глюкокортикоидов надпочечниками.

Гиперпролактинемия, причиной которой чаще всего служит доброкачественная опухоль из лактотропоцитов аденогипофиза, вызывает у женщин синдром галактореи-аменореи. К его последствиям относятся стимуляция образования и выделения молозива, а также нарушение созревания фолликулов в яичниках и угнетение овуляции. У мужчин повышенная секреция пролактина может быть причиной угнетения сперматогенеза и бесплодия. Поскольку главным естественным фактором, который тормозит секрецию пролактина, является дофамин, препараты его агонистов с успехом используют для лечения гиперпролактинемии.

Эффекты повышения секреции кортикотропина, тиротропина и гонадотропинов сводятся преимущественно к гиперфункции надпочечников, щитовидной и половых желез (см. соответствующие разделы).

Нарушение функций нейрогипофиза. Усиление секреции вазопрессина, оказывающего антидиуретическое действие, способствует накоплению воды в организме, играет важную роль в патогенезе *рефлекторной анурии*, т. е. задержки образования мочи (например, при болевом шоке), и *отеков* (в частности, при циррозе печени, когда нарушается инактивация гормона). Результатом избыточной секреции вазопрессина являются также повышение артериального давления, гипонатриемия и сниженная осмолярность сыворотки крови.

Дефицит вазопрессина возникает вследствие поражения участков нейроэндокринной системы: супраоптического и паравентрикулярных ядер гипоталамуса или гипоталамо-гипофизарного нервно-проводникового пути. Вследствие этого развивается *несахарный диабет*, или несахарное мочеизнурение.

У некоторых больных несахарный диабет возникает на фоне нормального или даже повышенного содержания вазопрессина в крови. В таких случаях патогенез болезни связан с повышенной инактивацией гормона или, что более вероятно, с недостаточной чувствительностью к нему собирательных трубок нефронов, в которых происходит обратное всасывание воды.

И абсолютный, и относительный дефицит вазопрессина нарушает реабсорбцию воды в канальцах нефронов, что приводит к повышению диуреза (полиурия), жажде и снижению артериального давления. Больные выделяют за сутки 3—8 л мочи с низкой относительной плотностью. Нередко диурез составляет 10—12 л, а в отдельных случаях — 40—43 л.

Некоторые патологические изменения, наблюдаемые после поражения нейрогипофиза, обусловлены, вероятно, дефицитом окситоцина. Полагают, что изменение секреции окситоцина играет роль в патогенезе нарушения родовой деятельности и лактации, дискинезии желчевыводящих путей.

Нейроэндокринные заболевания

Одни и те же патологические процессы могут развиваться как при поражении гипоталамуса, так и в случае первичного нарушения функций гипофиза. И при несахарном диабете, и при болезни Иценко—Кушинга, и при нарушении полового развития или роста нередко обнаруживаются признаки изменения нейросекреции, расстройства функций гипоталамо-гипофизарной системы. Даже в тех случаях, когда первичный патологический очаг возникает в гипофизе, в процесс всегда вовлекается гипоталамус. Так, аденома гипофиза, которая является источником повышенной продукции соматотропина и причиной гигантизма или акромегалии, может сопровождаться несахарным диабетом. Многие нарушения обмена веществ, терморегуляции, полового и физического развития, осложняющие течение основной эндокринной болезни, обусловлены поражением промежуточного мозга. Иногда нарушения нейроэндокринной регуляции возникают как следствие поражения внегипоталамических структур — миндалевидного тела, гиппокампа и др.

Эндокринно-обменные нарушения гипоталамо-гипофизарной природы относятся к группе нейроэндокринных болезней. Типичным примером является *адипозогенитальная дистрофия*, сопровождающаяся поражением гипоталамуса, снижением гонадотропной активности гипофиза и нарушением гипоталамической регуляции энергетического обмена. Это обуславливает задержку полового развития, недоразвитие половых органов, крипторхизм, прекращение менструаций (аменорея). Развивается ожирение с характерным отложением жира в области плеч, живота, таза и бедер. Основной обмен и температура тела снижены, в некоторых случаях наблюдаются полиурия, жажда и постоянное чувство голода. В экспериментах на крысах и мышах разрушение дугообразного (аркуатного) ядра или вентромедиальных ядер гипоталамуса приводит к повышению аппетита, гиперлипидемии, гипергликемии, инсулинорезистентности и ожирению.

Нарушение нейроэндокринной регуляции секреции гонадотропных гормонов является ведущим механизмом *синдрома Штейна—Левенталя*, для которого характерны поликистоз яичников, бесплодие, нарушение менструального цикла, часто ожирение, признаки гиперандрогенизации организма. В целом 90 % случаев аменореи у женщин репродуктивного возраста связаны с нейроэндокринными нарушениями в результате органических или функциональных поражений промежуточного мозга, сильных психоэмоциональных влияний. Известно, что у женщин длительный и значительный стресс или употребление наркотических средств вызывает бесплодие нейроэндокринной этиологии вследствие торможения эндогенными или экзогенными опиатами нейроэндокринных механизмов овуляции.

Экспериментально доказана возможность формирования нейроэндокринной патологии при неадекватном влиянии на мозг эмбриона и плода нейромедиаторов, эндогенных опиатов, половых гормонов, глюкокортикоидов, тироксина и других гормонов, а также длительном стрессе во время беременности. Таким образом, нейроэндокринные нарушения могут быть результатом патологических влияний на головной мозг в раннем онтогенезе — во время беременности или в раннем детстве. Клинические наблюдения также свидетельствуют о повышенном риске рождения мальчиков, у которых в будущем проявляется гомосексуальное поведение, если их матери при беременности переживали сильный стресс. Неко-

торые формы эндокринного бесплодия у женщин, обусловленные нарушением половой цикличности, связывают с употреблением их матерями во время беременности гормональных и других лекарственных средств. В эксперименте указанную патологию воссоздают путем однократного введения тестостерона новорожденным самкам крыс, мышей или беременным самкам кроликов, гвинейских свинок. До пубертатного возраста животные по своему росту и развитию ничем не отличаются от интактных животных того же приплода. Однако в то время, когда у контрольных крыс половозрелого возраста наблюдается регулярный четырех- или пятидневный эстральный цикл, у андрогенизированных животных возникают постоянная течка, поликистоз яичников, бесплодие. Ранняя кастрация новорожденных самцов крыс обуславливает проявления гомосексуального поведения в зрелом возрасте, несмотря на заместительную терапию тестостероном. Такое же патологическое влияние на плоды мужского пола имеет стресс беременной самки. И вдобавок у них нарушается реактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на стрессовые раздражители.

Перечисленные нарушения обусловлены первичным влиянием андрогенов, кортикостероидов и нейромедиаторов на структурные образования гипоталамуса, ответственные за нейроэндокринную регуляцию полового поведения и адаптивных эндокринных реакций у самцов и овуляции — у самок. Открытие этих явлений позволило разработать принципы превентивной нейроэндокринологии.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИЙ ДРУГИХ ЭНДОКРИННЫХ ОРГАНОВ

Нарушение функций щитовидной железы

Гипофункция щитовидной железы. *Гипотиреоз* у животных воссоздают посредством полного или частичного хирургического удаления железы, введения тиреостатических препаратов, препятствующих синтезу и выделению тиреоидных гормонов.

Состояние выраженного гипотиреоза, обусловленное тотальной тиреоидэктомией, обозначают как *тиреопривную кахексию*. Последствия тиреоидэктомии тем тяжелее, чем раньше сделана операция. У молодых собак, крыс, кроликов и других животных наблюдают значительную задержку роста (рис. 70), половое недоразвитие, расстройство всех видов обмена веществ, трофические нарушения.

В результате снижения уровня окислительных процессов основной обмен уменьшается на 25—40 %, снижается температура тела, наблюдается склонность к гипогликемии. В результате замедления распада холестерина и утилизации его в



Рис. 70. Задержка роста крысы (справа) после тиреоидэктомии в молодом возрасте

тканях в 2—3 раза повышается концентрация холестерина в крови. На этом фоне усиливается действие атерогенных факторов. Результаты радиоизотопных исследований свидетельствуют о торможении включения меченых аминокислот в белки, т. е. об угнетении синтеза белков. Наблюдается задержка воды в тканях (отеки).

Тиреоидэктомированные животные малоподвижны. Нарушения функций высших отделов ЦНС проявляются недостаточностью образования условных рефлексов, преобладанием процессов торможения.

К этиологическим факторам развития гипотиреоза у людей относятся: врожденные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов; врожденная гипоплазия или аплазия щитовидной железы; аутоиммунные и инфекционные процессы в железе; удаление большей части паренхимы щитовидной железы во время хирургического вмешательства; повреждение железы тиреостатическими препаратами, радиоактивным йодом вследствие превышения допустимых лечебных доз или техногенной катастрофы (например, при аварии на Чернобыльской АЭС), а также под влиянием инкорпорированных радионуклидов или локального внешнего облучения. Однако чаще всего причиной гипотиреоза служит недостаточное поступление в организм йода с пищей и питьевой водой (см. главу XII “Патологическая физиология обмена микроэлементов”).

В случае тяжелой недостаточности щитовидной железы (если заболевание возникло в раннем детстве или является врожденным) развивается *кретинизм*, у взрослых людей — *микседема* (гипотиреоз, сопровождающийся слизистым отеком кожи). Нарушения психической деятельности, трофики, водно-минерального, белкового и липидного обмена, роста и полового развития, терморегуляции и других функций организма, характерные для гипотиреоза, при кретинизме достигают крайней степени. Даже незначительный дефицит йода в организме матери во время беременности способен послужить причиной неполноценного формирования и созревания головного мозга плода, так как тиреоидные гормоны играют ключевую роль в процессах формирования нервной системы. Вследствие этого уже в детстве обнаруживаются снижение умственного потенциала, способности к обучению и другие нарушения.

Для микседемы типичны замедление обмена веществ, ожирение, малоподвижность, снижение температуры тела. Вследствие усиленной гидратации кожи и подкожной жировой клетчатки и избыточного накопления в них гидрофильных слизистых веществ лицо больного становится одутловатым, со скудной мимикой, утолщенными носом и губами. Наблюдаются ломкость ногтей, выпадение волос и другие трофические нарушения. Половая функция постепенно угасает, снижается интеллект, ухудшается память, что сопровождается апатией, сонливостью, а в поздний период болезни — слабоумием.

Увеличение объема щитовидной железы в результате дефицита йода известно под названием *эндемический зоб*. Эта болезнь распространена в Альпах, Карпатах, Гималаях, Андах и других горных районах земного шара, где почва и вода содержат мало йода. Дефицит йода обуславливает угнетение синтеза тироксина и трийодтиронина, вследствие чего в гипофизе усиливается выработка тиреотропина. Это в свою очередь обуславливает гиперплазию щитовидной железы, масса которой иногда достигает нескольких килограммов.

Этиологическую роль дефицита йода в развитии эндемического зоба подтверждает такой эксперимент. Если собаку на протяжении первых полутора лет

жизни поить водой, не содержащей йод, масса щитовидной железы достигнет 100 г при норме 1 г. Наиболее убедительным доказательством является успешная профилактика йодом эндемического зоба в очагах его распространения. Как свидетельствует опыт многих эндокринологов, добавление солей йода в питьевую воду или пищевую соль предотвращает развитие болезни.

Наиболее частой причиной микседемы, особенно у женщин, является *аутоиммунный хронический тиреоидит Хашимото*, характеризующийся одновременным действием на щитовидную железу цитотоксических лимфоцитов и аутоантител.

Гиперфункция щитовидной железы. Повышение продукции тиреоидных гормонов, ослабление прочности связи тироксина с тироксинсвязывающим глобулином, нарушение метаболизма гормонов щитовидной железы или повышение чувствительности тканей-мишеней к их действию обуславливают развитие *гипертиреоза*. Наиболее распространенное его проявление — *диффузный токсический зоб* (болезнь фон Базедова, болезнь Грейвса).

Типичный симптомокомплекс диффузного токсического зоба включает увеличение щитовидной железы, экзофтальм, повышение основного обмена, усиление теплопродукции, тахикардию и другие признаки нарушения сердечной деятельности (“тиреотоксическое сердце”), тремор пальцев рук, повышение психической возбудимости. Эти и многие другие патологические проявления обусловлены токсическим действием тироксина и трийодтиронина, вырабатываемых в избыточном количестве.

Развитию болезни способствуют инфекция, переохлаждение, а также физиологические колебания функциональной активности железы, связанные с менструальным циклом. У женщин гипертиреоз наблюдается чаще, чем у мужчин. Провоцирующим фактором развития гипертиреоза у человека может быть психическая травма.

Представление о гиперсекреции тиреотропина как ведущем патогенетическом звене диффузного токсического зоба в настоящее время пересмотрено. Основное значение имеет нарушение иммунных процессов, прежде всего появление в крови стимулирующих антител к рецепторам тиреотропина на мембранах фолликулярных эндокриноцитов. Доказана также патогенная роль аутоантител и лимфоцитов в патогенезе миокардиодистрофии и экзофтальма при болезни фон Базедова. Оказалось, что цитотоксические аутоантитела и лимфоциты являются общими против антигенов тиреоцитов, миоцитов, адипоцитов и фибробластов.

Патогенез гипертиреоза изучали не только на людях, но и на лабораторных животных, которым вводили препараты тиреоидных гормонов или добавляли в пищу высушенную щитовидную железу. При этом у собак, крыс, мышей, кроликов наблюдались снижение массы тела, увеличение ЧСС и дыхательных движений, повышение основного обмена и температуры тела, трофические расстройства, понос, рвота. Усиливались чувствительность к гипоксии, возбудимость всех звеньев рефлекторной дуги, повышалась двигательная активность.

Ведущим механизмом токсического действия избытка тироксина и трийодтиронина являются усиление окислительных процессов и повышение проницаемости митохондриальной мембраны. Нарушение функциональной интеграции митохондрий обуславливает разобщение окислительного фосфорилирования, вследствие чего тормозится аккумуляция энергии в фосфатных связях АТФ и

других макроэргических соединений. Свободная энергия окисления при этом выделяется в виде тепла.

Отрицательный азотистый баланс при гипертиреозе свидетельствует о стимуляции распада белков. Наблюдается гипергликемия вследствие усиленного распада гликогена в печени и мышечной ткани. Утилизация глюкозы тканями ускорена, активность гексокиназы повышена.

Избыток тиреоидных гормонов тормозит переход углеводов в жиры, ускоряет распад холестерина и его утилизацию в тканях, интенсифицирует окисление жиров в печени, а также повышает чувствительность жировой ткани к липолитическому действию адреналина. Все это приводит к увеличению энергетических затрат организма. Результатом указанных изменений является усиленная мобилизация жира из депо, что объясняет снижение массы тела больных тиреотоксикозом, гипохолестеринемию и гиперкетонемию.

Тиреоидные гормоны и аутоантитела нарушают метаболизм сердечной мышцы. Возникают дистрофические изменения в миокарде, нарушения атриовентрикулярной проводимости, перегрузка левого желудочка. Усиливается ПОЛ мембран сердечных миоцитов, нарушается энергетическое и пластическое обеспечение деятельности сердца. “Тиреотоксическое сердце” неадекватно реагирует на холинэргические и адренэргические влияния.

Нарушение секреции кальцитонина. Некоторые последствия тиреоидэктомии, очевидно, обусловлены отсутствием секреции белкового гормона щитовидной железы — кальцитонина. Образование кальцитонина нарушается также при гипофункции щитовидной железы, вызванной тиреостатическими препаратами, и гипертиреозе эндогенной и экзогенной этиологии.

Избыточная секреция кальцитонина иногда вызвана опухолями, происходящими из расположенных между фолликулами С-клеток щитовидной железы, в которых синтезируется этот гормон. Возможно, с ее увеличением связано возникновение *ложного гипопаратиреоза* — болезни, при которой, несмотря на нормальное функционирование паращитовидных желез, наблюдаются гипокальциемия и другие расстройства фосфорно-кальциевого обмена.

Нарушение функций паращитовидных желез

Гипофункция паращитовидных желез. Отсутствие функции паращитовидных желез, т. е. тяжелый *гипопаратиреоз*, обуславливает развитие *паратиреопривной тетании*. В эксперименте она воссоздается удалением желез у собак и кошек. Через 1—2 сут. после операции животные становятся вялыми, отказываются от пищи, у них наблюдаются жажда, снижение температуры тела, одышка. Вследствие снижения концентрации кальция в крови изменяется соотношение одновалентных (Na^+ , K^+) и двухвалентных (Ca^{2+} , Mg^{2+}) ионов. Результатом этого является резкое повышение нервно-мышечной возбудимости. Возникает мышечная ригидность, нарушается походка. При этом наблюдаются множественные фибриллярные сокращения мышц всего тела, к которым затем присоединяются приступы судорог. Последние переходят в тонические судороги, развивается опистотонус (резкое выгибание туловища с запрокинутой головой). Судорожные сокращения могут распространяться и на внутренние органы (пилороспазм, ларингоспазм). Во вре-

мя одного из таких приступов животные гибнут, как правило, в результате спазма дыхательных мышц.

На фоне гипокальциемии в крови увеличивается содержание неорганического фосфора. Нарушения минерального обмена обусловлены торможением резорбции костной ткани, всасывания кальция в кишечнике и усилением реабсорбции фосфатов в канальцах нефронов.

В патогенезе паратиреопривной тетании определенное значение имеют нарушения дезинтоксикационной функции печени. Кормление мясом собак, у которых удалены паращитовидные железы, усиливает тетанию вследствие недостаточного обезвреживания продуктов азотистого обмена, в частности угнетения способности печени превращать аммоний в мочевины.

При наличии дополнительных паращитовидных желез (у кроликов, крыс) или сохранении во время операции долики паращитовидной железы у животных развивается хронический гипопаратиреоз, клиническая картина которого известна как *паратиреопривная кахексия*. Для нее характерны снижение массы тела, отказ от пищи (анорексия), повышение нервно-мышечной возбудимости, понос и различные трофические расстройства.

Гипопаратиреоз у человека развивается чаще всего в результате случайного повреждения или удаления паращитовидных желез в ходе оперативного вмешательства на щитовидной железе. Относительная гипофункция желез наблюдается в случае интенсивного роста, во время беременности, в период лактации и при других состояниях, для которых характерна повышенная потребность организма в солях кальция.

Патогенез и клиническая картина гипопаратиреоза у человека подобны наблюдаемым в эксперименте. Повышение нервно-мышечной возбудимости устанавливается по появлению мышечных сокращений при раздражении двигательных нервов гальваническим током определенной силы, сдавливании руки выше локтя или легком постукивании по коже в месте выхода лицевого нерва впереди наружного слухового прохода.

Гиперфункция паращитовидных желез. При *гиперпаратиреозе* вследствие повышенной секреции паратгормона усиливаются образование и активность остеокластов, которые осуществляют рассасывание (резорбцию) кости, и тормозится образование остеобластов, принимающих участие в новообразовании костной ткани. Вместе с тем повышается всасывание кальция в кишечнике, уменьшается обратное всасывание фосфатов в канальцах нефронов, увеличивается содержание растворимых солей кальция в костной ткани и нерастворимого фосфата кальция в различных органах, в том числе и почках (см. главу XI “Нарушение водно-электролитного обмена”).

Гиперпаратиреоз у экспериментальных животных воссоздают путем введения экстракта паращитовидных желез или очищенного паратгормона. Под влиянием высоких доз гормона уровень кальция в крови достигает 5 ммоль/л, т. е. становится в 2 раза выше по сравнению с нормой; концентрация неорганического фосфора снижается; усиливается выведение фосфора с мочой. Хотя паратгормон несколько активизирует канальцевую реабсорбцию ионов кальция, выведение их с мочой усиливается за счет значительной гиперкальциемии. Возникают обезвоживание организма, рвота, лихорадка, ОПН, вследствие чего животные гибнут.

Экспериментальный хронический гиперпаратиреоз отличается от острой интоксикации паратгормоном. При этом наблюдаются прогрессирующее разрежение костной ткани (остеопороз), отложение солей кальция в почках, легких, сердце и других внутренних органах вплоть до полной их кальцинации. Стенки сосудов становятся твердыми и ломкими, давление крови повышается. Животные гибнут, как правило, от поражения почек.

Возникновение гиперпаратиреоза у людей связывают с аденомой или гиперплазией паращитовидных желез. Для *генерализованной фиброзной остеодистрофии*, развивающейся при этом, характерны боль в мышцах, костях и суставах, размягчение костей, резкая деформация скелета. Минеральные компоненты вымываются из костной ткани и откладываются в мышцах и внутренних органах (это явление образно называют перемещением скелета в мягкие ткани). Развиваются нефрокальциноз, сужение просвета канальцев нефронов и закупорка их камнями (нефролитиаз), а как результат — тяжелая почечная недостаточность. Вследствие отложения солей кальция в стенках магистральных сосудов нарушаются гемодинамика и кровоснабжение тканей.

Нарушение функций надпочечников

Гипофункция коркового вещества надпочечников. Удаление обеих надпочечных желез (адреналэктомия) вызывает в организме патологические изменения, несовместимые с жизнью. При этом решающее значение имеет отсутствие функции коркового вещества, тогда как недостаточность мозгового вещества компенсируется выработкой катехоламинов хромаффинными клетками симпатической части автономной нервной системы.

Острая недостаточность коркового вещества надпочечников развивается у человека, а также у животных, у которых отсутствует дополнительное корковое вещество надпочечников (собаки, кошки и гвинейские свинки).

Через 1—2 дня после адреналэктомии наблюдаются мышечная слабость, анорексия, рвота, понос. Животные апатичны, слабо реагируют на внешние раздражители. Температура тела снижается. Адреналэктомированные животные довольно чувствительны к инфекции, интоксикации, переохлаждению и т. д. Симптомы острой недостаточности надпочечников в дальнейшем прогрессируют.

После адреналэктомии истощается депо гликогена в печени и мышцах. Вследствие снижения активности глюкозо-6-фосфатазы уменьшается скорость гликогенолиза в клетках печени. Вместе с тем замедляется образование глюкозы из аминокислот (глюконеогенез), что приводит к гипогликемии.

Для нарушения обмена белков и нуклеиновых кислот характерны преобладание процессов диссимиляции, повышение в крови уровня азотсодержащих соединений — продуктов распада белков.

В поздней стадии острой недостаточности надпочечников снижается артериальное давление. Артериальная гипотензия обусловлена уменьшением ОЦК, брадикардией и ослаблением сосудосуживающего действия катехоламинов.

В генезе острой недостаточности надпочечников наиболее важную роль играют нарушения водно-электролитного обмена. В физиологических условиях альдостерон обеспечивает реабсорбцию ионов натрия в дистальных отделах канальцев нефронов, а глюкокортикоиды повышают артериальное давление, что усиливает филь-

трацию жидкости в клубочках почек. После удаления надпочечников вследствие потери ионов натрия с мочой снижается его концентрация в плазме крови. Вначале наблюдается полиурия, а затем олигурия и анурия. Одновременно развивается усиленная гидратация клеток. Это объясняется тем, что вследствие нарушения реабсорбции натрия снижается осмолярность крови и вода перемещается внутрь клеток. Резкое повышение концентрации ионов калия в плазме крови служит причиной нарушения биоэлектрических процессов, силы и ритма сокращений сердца (вплоть до мерцательной аритмии), ослабления сократительной способности мышц.

В терминальной стадии острой недостаточности надпочечников полностью прекращается мочеиспускание, замедляются пульс и дыхание. Животные впадают в коматозное состояние и гибнут. Продолжительность жизни адреналэктомированных собак и кошек варьирует от 2—3 до 9—11 сут.

Острая недостаточность коркового вещества надпочечников у человека может возникать в результате кровоизлияния в них.

Хроническая недостаточность коркового вещества надпочечников (гипоадренокортицизм) у человека известна под названием болезни Аддисона, или бронзовой болезни. В большинстве случаев она является результатом туберкулезного поражения надпочечников, а также атрофии коркового вещества вследствие перенесенных тяжелых инфекционных болезней или длительного лечения кортикостероидами.

Для хронического гипоадренокортицизма характерны снижение массы тела, быстрая физическая и психическая утомляемость, сниженный аппетит, дисфункция пищеварительного канала, артериальная гипотензия, прогрессирующая гиперпигментация кожи. Механизм гиперпигментации связан с повышением меланоцитстимулирующей активности гипофиза, которая сопровождается усилением секреции проопиомеланокортина, являющегося прогормоном кортикотропина. Различные патогенные влияния (травма, инфекция, кровопотеря и даже экстракция зуба) у пациента с болезнью Аддисона могут вызвать острую недостаточность коркового вещества надпочечников.

Гиперфункция и дисфункция коркового вещества надпочечников. Ведущими патогенетическими звеньями, определяющими клиническую картину гиперфункции и дисфункции коркового вещества надпочечников, являются избыточная секреция кортизола (болезнь и синдром Иценко—Кушинга), альдостерона (гиперальдостеронизм), андрогенов (адреногенитальный синдром, андростерома) или эстрогенов (кортикоэстрома).

Этиология *болезни и синдрома Иценко—Кушинга* различна, тем не менее клинические симптомы и патогенез нарушений подобны. Болезнь является результатом избыточной секреции кортикотропина вследствие опухоли аденогипофиза или нарушения гипоталамической регуляции, синдром — результатом первичного поражения коркового вещества надпочечников опухолью, происходящей из эндокриноцитов пучковой зоны коры надпочечников. Болезнь сопровождается повышением уровней кортикотропина и меланотропина в крови с потемнением кожи, а синдром — снижением их концентрации.

Под влиянием избыточного количества глюкокортикоидов возникают тяжелые эндокринно-обменные нарушения. Развивается ожирение с преимущественным отложением жира на туловище, лицо становится лунообразным, гиперемированным, на коже живота появляются сине-багровые дистрофические полосы рас-

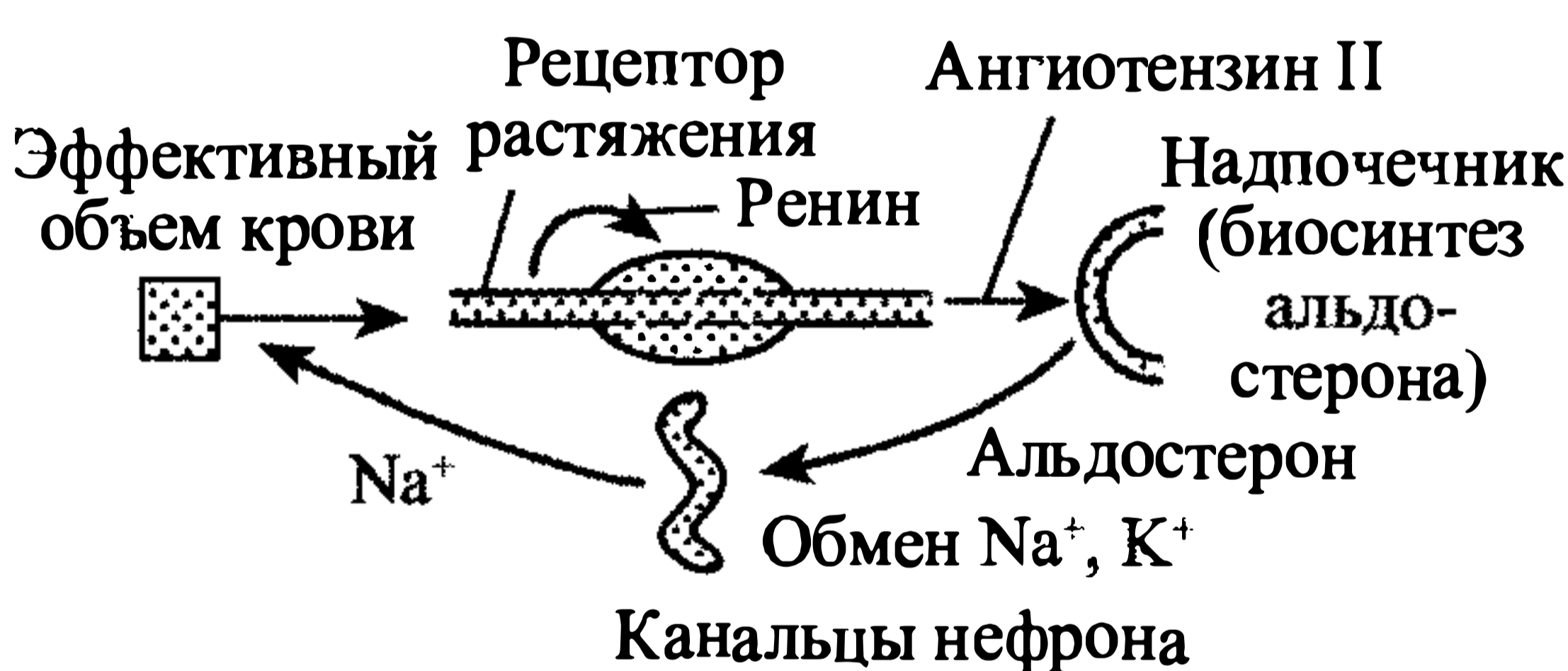
тяжения. Отрицательный азотистый баланс свидетельствует о преобладании катаболических процессов. Усиленный распад белков приводит к дистрофическим изменениям в мышцах, костях и суставах. Остеопороз может достигать такой степени, при которой возникают спонтанные компрессионные переломы позвонков.

Под действием глюкокортикоидов в печени увеличивается содержание гликогена, развивается стойкая гипергликемия (*стероидный диабет*). Последняя является результатом интенсивного глюконеогенеза и повышенной активности глюкозо-6-фосфатазы в печени.

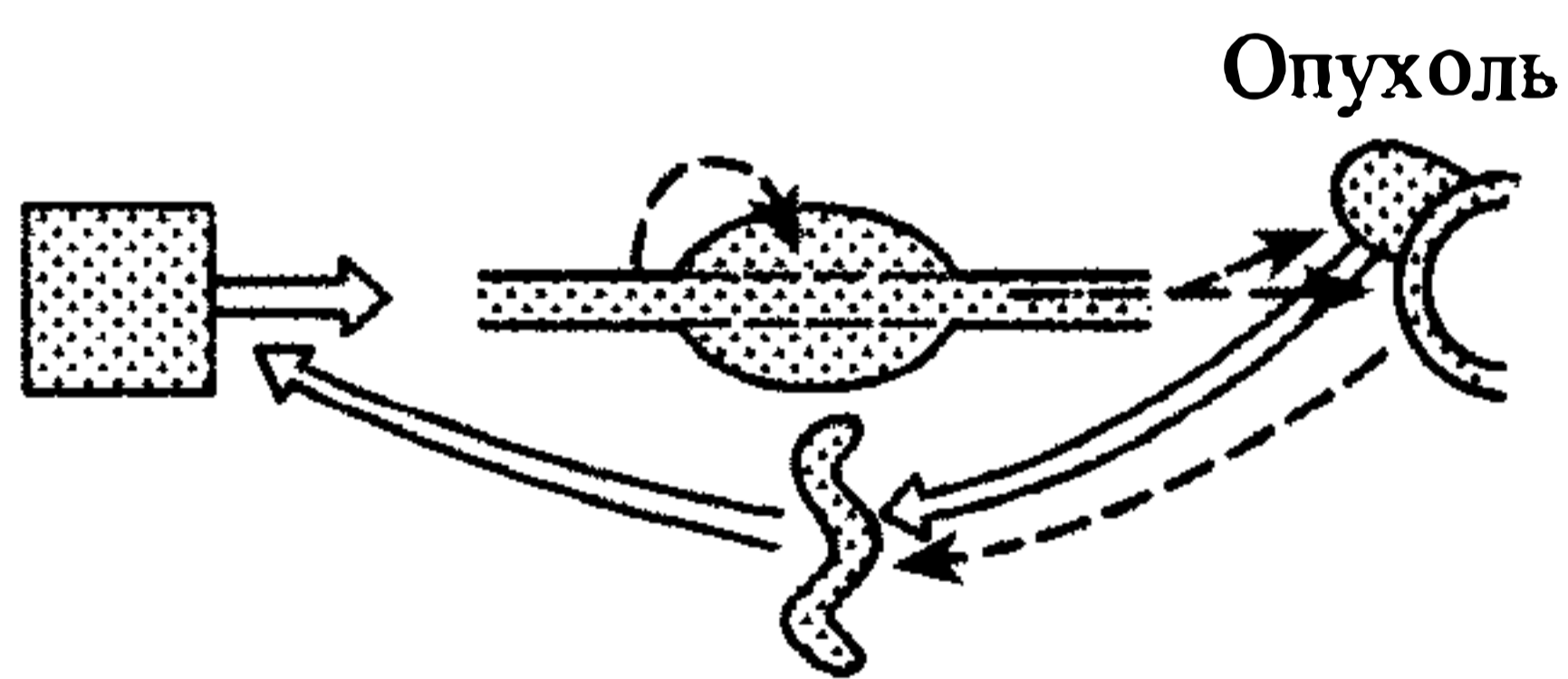
В результате увеличения ОЦК и сенсibilизации сосудистой стенки к действию катехоламинов повышается артериальное давление. В лимфоидной ткани происходит усиленный распад нуклеопротеидов. Избыток глюкокортикоидов обуславливает лимфоцитопению и эозинопению, угнетает продукцию антител и реакции клеточного иммунитета. Нередко наблюдаются множественные кровоизлияния и язвенные поражения слизистой оболочки желудка и кишечника.

Аденома клубочковой зоны коркового вещества надпочечников может стать источником избыточного образования альдостерона, который вызывает *первичный гиперальдостеронизм*, или болезнь Конна. Секреция глюкокортикоидов при этом в норме.

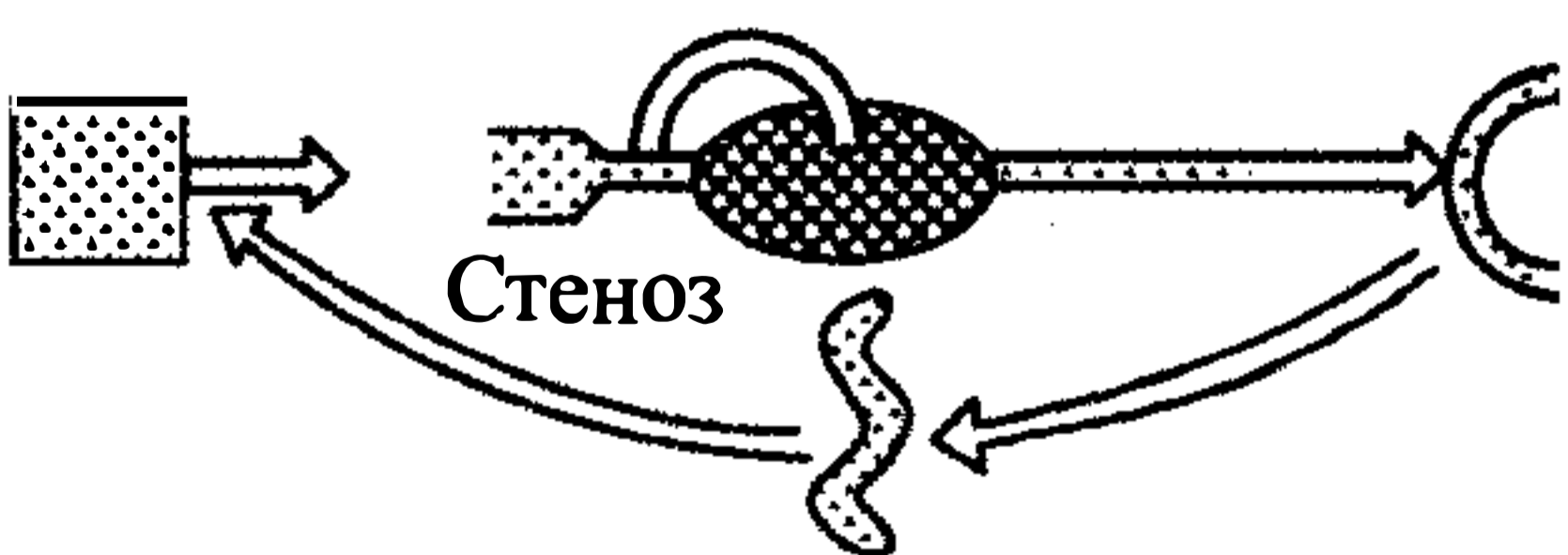
Под влиянием избытка альдостерона в собирательных трубках задерживаются ионы натрия и воды. Увеличение содержания ионов натрия в мышечных клетках, в частности в сосудистой стенке, повышает чувствительность их к катехоламинам, что обуславливает развитие артериальной гипертензии. Потеря значительного количества ионов калия и хлора является причиной возникновения миастении



a



б



в

Рис. 71. Взаимодействие почек и надпочечников в норме (а), при первичном (б) и вторичном (в) гиперальдостеронизме (по Дж. Конну, 1975)

и парезов, приступов судорог скелетных мышц, нарушения сократительной функции миокарда. Канальцы нефронов подвергаются дистрофическим изменениям и теряют способность реагировать на вазопрессин. Так возникает полиурия, которая частично объясняет отсутствие отеков при первичном гиперальдостеронизме (см. раздел "Обмен электролитов и его нарушения" в главе XI "Нарушение водно-электролитного обмена").

Патологические состояния (недостаточность кровообращения, асцит при циррозе печени, нефротический синдром и др.), вызывающие уменьшение почечного кровотока, нередко обуславливают *вторичный гиперальдостеронизм*, сопровождающийся отеками. Альдостерон очень тесно связан с почками: его продукция зависит от состояния кровотока в почке, а функция почки (реабсорбция ионов натрия) в свою очередь зависит

от содержания ангиотензина II и альдостерона. Таким образом, развитие вторичного гиперальдостеронизма может происходить в следующей последовательности: ишемия—ренин—ангиотензин II—альдостерон—каналцы нефронов (рис. 71).

Адреногенитальный синдром у детей и взрослых служит клиническим проявлением врожденной гиперплазии коркового вещества надпочечников. Этот синдром связывают с генетически обусловленным дефицитом фермента 21-гидроксилазы и угнетением синтеза кортизола (гидрокортизона). При этом растормаживается секреция кортикотропина, стимулирующего выработку андрогенов надпочечниками. Последние оказывают вирилизирующее действие (появление и усиление признаков мужского пола у женщин) во внутриутробный период. Последствия гормональных нарушений различны — от легкой маскулинизации до грубых анатомических аномалий физического и полового развития (схема 35).

У мальчиков такая патология обуславливает преждевременное развитие вторичных половых признаков, девочки часто рождаются с признаками псевдогермафродитизма.

Один из вариантов адреногенитального синдрома у детей определяется более выраженным повреждением ферментов синтеза стероидных гормонов и сопровождается отсутствием синтеза альдостерона с тяжелыми нарушениями водно-электролитного обмена (*синдром потери соли*). Без заместительной терапии кортикостероидами дети умирают в раннем возрасте.

Недостаточность 11-гидроксилазы помимо андрогенизации и вирилизации сопровождается ранним и стойким повышением артериального давления, обусловленным накоплением в крови минералокортикоида — дезоксикортикостерона.

Гиперандрогенизацию и гиперэстрогенизацию организма детей и взрослых может вызвать опухолевое перерождение сетчатой (внутренней) зоны коркового вещества надпочечников. В зависимости от характера гормональной секреции и соответствия ее полу больного развиваются вирилизация (у женщин), феминизация (у мужчин) или преждевременное половое развитие у лиц обоих полов.

Нарушение функций мозгового вещества надпочечников. Избыточная секреция катехоламинов наблюдается при *феохромоцитоме* — доброкачественной опухоли мозгового вещества надпочечников. Она сопровождается артериальной гипертензией или приступами, во время которых возникает тахикардия, повышается артериальное давление, появляются резкая боль в эпигастральной области, обильное потоотделение. Приступы объясняются массивным выбросом в кровь адреналина и норадреналина под влиянием психической или физической нагрузки и других провоцирующих факторов.

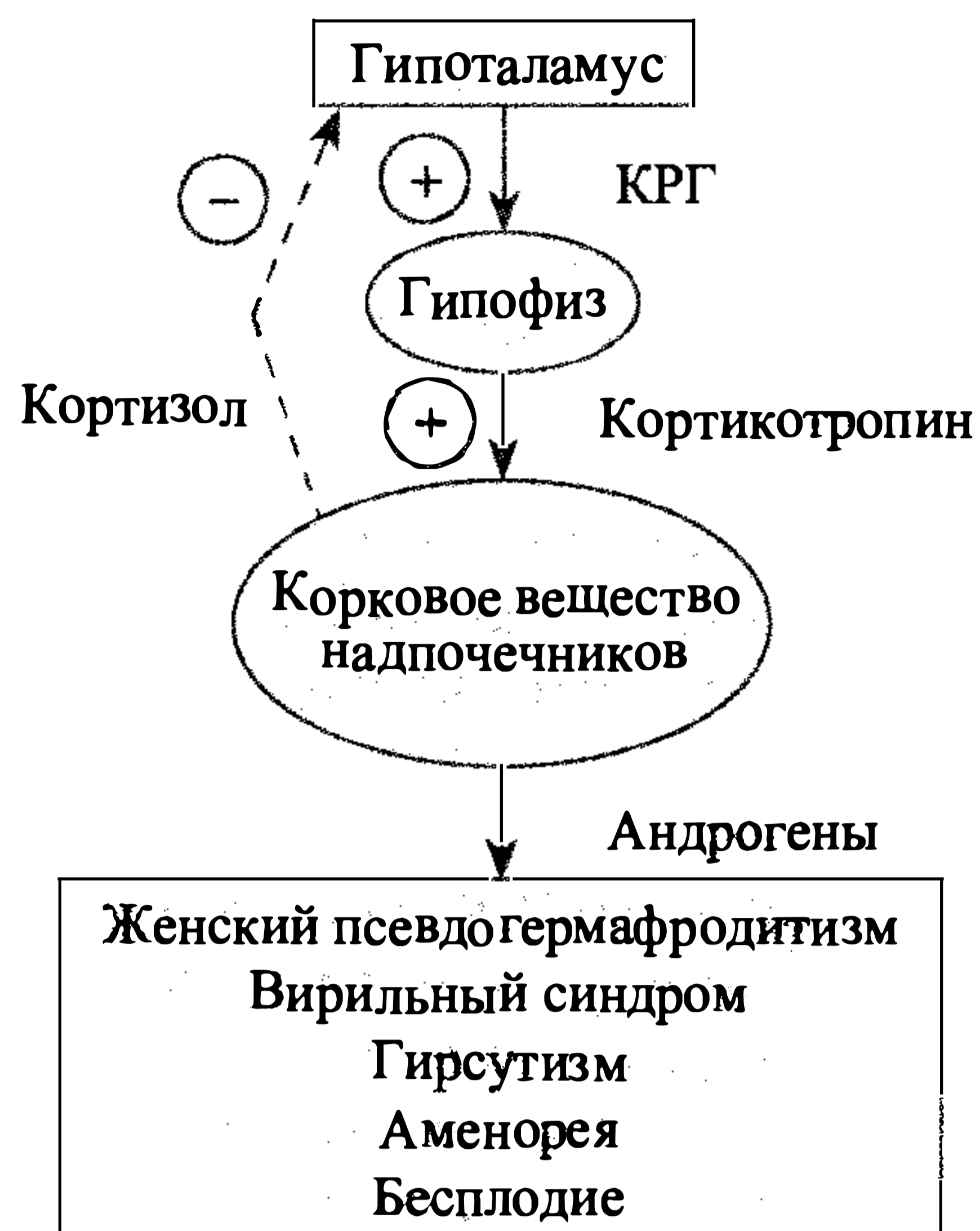


Схема 35. Развитие гиперандрогенного состояния у женщин с адреногенитальным синдромом: КРГ — кортикотропный рилизинг-гормон, или кортиколиберин

Нарушение функций половых желез

Гипофункция половых желез. Недостаточность эндокринной функции половых желез (*гипогонадизм*) может быть обусловлена удалением их хирургическим путем (кастрация), разрушением под воздействием воспалительного процесса, токсинов, ионизирующего излучения, расстройствами гипоталамо-гипофизарной регуляции, нечувствительностью желез к гонадотропным гормонам. Отдельную группу представляют врожденные нарушения полового развития, вызванные хромосомными аномалиями, мутацией генов или влиянием патогенных факторов (гормональный дисбаланс, стресс, вирусная инфекция и др.) на нейроэндокринную систему плода. Неопущение яичек в мошонку (*крипторхизм*), гипоплазия или отсутствие яичек и яичников, псевдогермафродитизм — все эти врожденные аномалии развития сопровождаются гипогонадизмом. Основные симптомы гипогонадизма почти одинаковы при первичном поражении половых желез и вторичной гипофункции, обусловленной гонадотропной недостаточностью.

Гормональную недостаточность половых желез у экспериментальных животных воссоздают посредством кастрации, введения лекарственных препаратов, которые угнетают образование гормонов в половых железах или блокируют их клеточные рецепторы.

Кастрация растущих животных служит причиной изменения внешнего вида, удлинения и истончения костей, уменьшения массы мышечной ткани, избыточного отложения жира. Последнее было подмечено еще в давние времена; кастрацию и до сих пор используют в продуктивном животноводстве для увеличения массы животных. У самцов наблюдаются недоразвитие вторичных половых признаков, половых органов (полового члена, семенных пузырьков и предстательной железы), бесплодие, у самок — недоразвитие матки и ее придатков, в дальнейшем — отсутствие циклических изменений в половой системе, бесплодие. Эти нарушения обусловлены выпадением действия половых стероидов.

Кастрация, выполненная после полового созревания, преимущественно сказывается на обмене веществ и функциях половых органов, вызывая их атрофию, исчезновение половых инстинктов, прекращение циклических процессов в матке, молочных железах, инволюцию вторичных половых признаков.

Изменения, обусловленные кастрацией или гипогонадизмом у человека до наступления половой зрелости, очень сходны с наблюдаемыми в эксперименте. Соответствующий клинический синдром у мужчин получил название *евнухоидизма*. Он может быть результатом не только отсутствия или угнетения продукции половых гормонов в яичках, но и врожденной нечувствительности тканей к тестостерону (*синдром тестикулярной феминизации*) или дефекта фермента, отвечающего за преобразование тестостерона в активный метаболит — дигидротестостерон.

Отсутствие функции яичек в зрелом возрасте вследствие травмы или хирургического вмешательства, равно как угнетение их эндокринной функции с помощью фармакологических средств, применяемых для лечения злокачественных опухолей предстательной железы, служит причиной *синдрома кастрации*. У мужчин постепенно развивается импотенция, нарушается обмен веществ, что приводит к увеличению массы жировой ткани, гиперхолестеринемии, остеопорозу. Такие же расстройства возникают и у взрослых женщин после овариоэктомии, вследствие ра-

диационного или химического поражения яичников. И у женщин, и у мужчин наблюдается комплекс сосудистых и психоэмоциональных расстройств, связанных с уменьшением соответственно эстрогенной и андрогенной насыщенности организма. Это приводит к чрезмерному возбуждению и дезорганизации гипоталамических нервных и нейроэндокринных центров медиаторами симпатической нервной системы, что сопровождается приступами обильного потоотделения, повышением температуры тела, артериального давления, общей слабостью, тахикардией, болью в суставах и костях, головной болью, бессонницей и др.

В связи с тем что тестостерон крайне необходим для нормального сперматогенеза в семенных канальцах, гормональная недостаточность яичек вызывает нарушение этого процесса вплоть до его полной остановки, т. е. приводит к бесплодию.

Угнетение синтеза прогестерона у женщин в результате гормональной недостаточности желтого тела (как правило, гипоталамического генеза) может быть причиной нарушений менструального цикла, раннего невынашивания беременности, поскольку прогестерон необходим для ее нормального течения. Использование в таких случаях препаратов прогестерона позволяет сохранить беременность.

Снижение гормональной активности половых желез с возрастом является основным признаком *климакса* у женщин и *возрастного гипогонадизма* у мужчин. Климактерический синдром иногда приобретает патологическое течение и нуждается в лечении. Патогенез и его основные симптомы очень сходны с таковыми после овариоэктомии. Поскольку в основе климактерических проявлений и осложнений у женщин старшего возраста (остеопороз, артериальная гипертензия, нейродегенеративные процессы, психотические расстройства, нарушение мочеиспускания) лежит дефицит эстрогенов, назначение гормональных препаратов с заместительной целью оказалось очень эффективным.

Синдром возрастного дефицита андрогенов (поздний гипогонадизм) у мужчин развивается на фоне ожирения или других заболеваний. Он характеризуется значительным снижением уровня тестостерона в крови и комплексом нейропсихических и соматических изменений (ослабление либидо, эрекции, мышечная утомляемость, раздражительность, бессонница, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, остеопороз и др.). Недостаток тестостерона вызывает абдоминальное ожирение, которое, в свою очередь, усиливает андрогенный дефицит. Он углубляется при хроническом психоэмоциональном стрессе вследствие торможения опиоидами секреции лютеинизирующего гормона гипофиза и, соответственно, тестостерона. При выраженном андрогенном дефиците смертность от инфаркта миокарда в 5 раз выше, чем при его отсутствии. Частичной инволюции симптомов удастся достичь путем заместительной терапии препаратами тестостерона.

Гиперфункция половых желез. Усиление гонадотропной функции гипофиза или гормонально активная опухоль яичек и яичников в раннем возрасте обуславливают *преждевременное половое созревание*. Под действием избыточного количества андрогенов мальчики превращаются в “маленьких геркулесов” с короткими конечностями и сильными мышцами (рис. 72).

При интенсивной секреции гонадотропинов в семенных канальцах яичек обнаруживают зрелые сперматозоиды. Наружные половые органы, а также яички гипертрофированы, что позволяет отличить эту патологию от адреногенитального синдрома. Гиперандрогенизация служит причиной раннего появления мужских

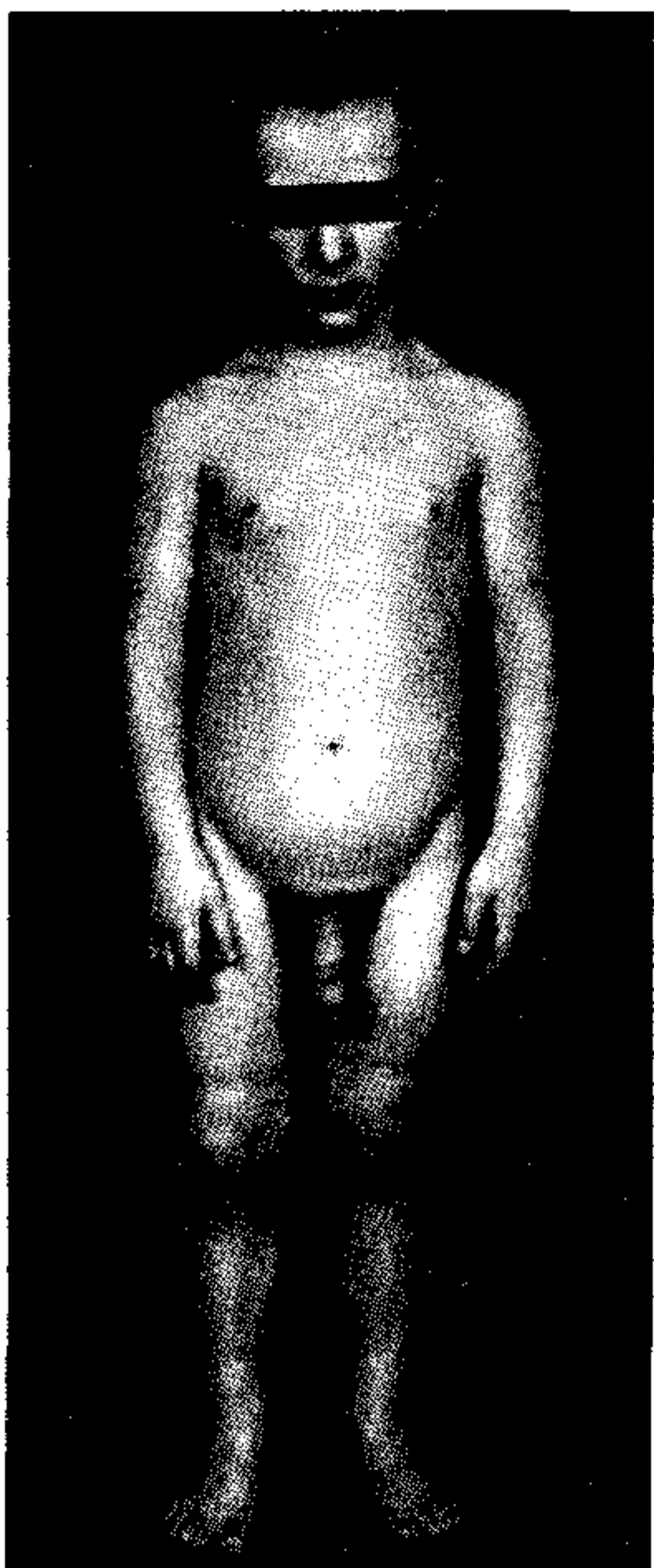


Рис. 72. Преждевременное половое созревание у мальчика в возрасте 2,5 года

вторичных половых признаков: низкий голос, оволосение лобка, лица, подмышечных ямок и т. д. У девочек под влиянием избытка эстрогенов очень рано появляется менструация и наблюдаются преждевременный рост молочных желез, оволосение лобка, отложение жира в области таза и бедер.

Повышенная секреция гормонов яичников у взрослых женщин обуславливает нарушение менструального цикла, мастопатию и другие расстройства. Так, избыточное поступление в кровь эстрогенов вследствие *персистенции фолликула* (состояние, при котором фолликул не достигает полного созревания и не наступает овуляция) часто вызывает маточные кровотечения. Повышенная секреция прогестерона сопровождается аменореей, увеличением объема матки и молочных желез. Если яичники становятся источником избытка андрогенных гормонов, развивается гиперандрогенное состояние, признаками которого являются оволосение по мужскому типу, поликистоз яичников, гиперхолестеринемия, ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, нарушение менструального цикла, бесплодие и т. д.

Нарушение эндокринной функции вилочковой железы

Гормон вилочковой железы (тимуса) — тимопоэтин — играет роль паракринного регулятора созревания Т-лимфоцитов. Кроме того, он поступает в общий кровоток и осуществляет дистанционное влияние на другие органы и клетки иммунной системы. Патогенез иммунных расстройств, возникающих после тимэктомии, вследствие деструктивного процесса в железе или ее гиперплазии, в значительной мере обусловлен нарушениями эндокринной функции вилочковой железы.

Нарушение функций эпифиза

Для гормона мелатонина характерен широкий диапазон физиологической активности, поэтому гипофункция или гиперфункция эпифиза (шишковидного тела) имеет разнообразные проявления. Хирургическое удаление железы у экспериментальных животных или введение мелатонина изменяют зависимые от фотопериодичности хроноритмы деятельности эндокринных желез (щитовидной, надпочечников, половых), почек и других органов, состояние пероксидного окисления липидов и белков. Избыточная секреция мелатонина может быть причиной задержки полового созревания (вследствие антигонадотропного действия гормона), снижения эмоционального тонуса, вплоть до развития депрессивных состояний. У лиц, переехавших на постоянное местожительство с Юга на Север, часто наблюдаются апатия, сонливость, быстрая утомляемость, что, вероятно, объясняется гиперсекрецией мелатонина вследствие сокращения продолжительности светлого времени суток.

Причинами гипопинеализма служат органическое поражение железы, сосудистая патология, деструктивная опухоль. С гипофункцией эпифиза связывают некоторые случаи преждевременного полового созревания, ускоренного старения, что может объясняться ослаблением антиоксидантного действия гормона.

СТРЕСС И ОБЩИЙ АДАПТАЦИОННЫЙ СИНДРОМ

Одним из достижений медицины является раскрытие важной роли эндокринных желез, в частности системы гипофиз—корковое вещество надпочечников, в адаптации организма к действию патогенных факторов. Широко известна теория канадского ученого Г. Селье о *стрессе*.

Термином “стресс” (от англ. *stress* — напряжение) обозначают неспецифическую реакцию организма, которая возникает под влиянием каких-либо сильных раздражителей (стрессоров) и сопровождается перестройкой защитных систем организма. Г. Селье обратил внимание на то, что несмотря на разнообразие стрессоров (травма, инфекция, переохлаждение, отравление, наркоз, мышечная нагрузка, сильные эмоции и т. д.), все они обуславливают однотипные изменения в вилочковой железе, надпочечниках, лимфатических узлах, составе крови и обмене веществ. В опытах на крысах он наблюдал типичную триаду: гипертрофию коркового вещества надпочечников, инволюцию тимико-лимфатического аппарата и геморрагические язвы на слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Стресс проявляется как *общий адаптационный синдром*, который имеет три последовательные стадии: тревоги, резистентности и истощения. Стадия тревоги означает экстренную мобилизацию защитных сил организма. Для нее присущи фаза шока и фаза противошока. В фазе шока наблюдаются гипотония мышц и артериальная гипотензия, гипотермия, гипогликемия, сгущение крови, эозинопения, повышение проницаемости стенки капилляров. Инволюция лимфоидной ткани, отрицательный азотистый баланс, язвенные поражения желудка свидетельствуют о преобладании процессов катаболизма. Характерными признаками фазы противошока являются изменения в обратном направлении (повышение артериального давления, мышечного тонуса, концентрации глюкозы в крови), обуславливающие развитие следующей стадии — резистентности. Основное патогенетическое звено фазы противошока — устойчивое усиление секреции кортикотропина и глюкокортикоидов (кортизола). В стадии резистентности корковое вещество надпочечников гипертрофируется и секретирует большое количество гормонов, активируются анаболические процессы, усиливается глюконеогенез.

Следует отметить, что способность коркового вещества надпочечников реагировать на патогенный фактор повышением функциональной активности впервые открыл А.А. Богомолец в начале XX в. Однако тогда этому явлению еще не придавали значение обобщающей закономерности.

В случае длительного действия повреждающего фактора адаптация нарушается. Резкое уменьшение функциональных резервов и атрофия коркового вещества надпочечников, снижение артериального давления, распад белковых веществ характеризуют переход стадии резистентности в стадию истощения.

Последствия стресса зависят от силы и продолжительности действия стрессора и потенциальных возможностей защитных сил организма.

Биологическое значение адаптационного синдрома заключается не только в том, что во второй, наиболее длительной, стадии повышается резистентность организма к фактору, вызвавшему состояние стресса, но и в том, что не очень сильный и длительный стресс способен выработать или повысить неспецифическую резистентность организма к другим факторам. Это проявляется повышением выживаемости вследствие действия летальных факторов или же уменьшением воспаления, предотвращением гиперергических реакций, поражений сердца, почек и других органов под влиянием патогенных факторов. Например, кровопусканием (стрессор) можно ослабить воспаление, обусловленное внутрикожным введением формалина. Мышечное напряжение или травма защищают животных от некроза миокарда, вызванного внутривенной инъекцией протеолитических ферментов. Кортикотропин и кортикостероиды играют ведущую роль в формировании неспецифической резистентности, поэтому их называют адаптивными гормонами (схема 36).

Систематическое влияние на организм слабых и умеренных раздражителей (например, холодный душ, физические упражнения) поддерживает готовность эндо-



Схема 36. Основные механизмы ответа на действие стрессового фактора (по Г. Селье)

кринной системы к адаптивным реакциям. В отличие от этого стрессовое состояние, возникающее под действием факторов чрезмерной силы, определяется как *дистресс*. Тогда стресс вместо защитного становится разрушительным для организма.

Недостаточность адаптации или ее отклонение в противоположную сторону является, по Г. Селье, причиной развития *болезней адаптации*. Экспериментальное подтверждение данного положения состоит в возникновении артериальной гипертензии, нефрокальциноза, гиалиноза органов, усилении воспалительных реакций после введения дезоксикортикостерона в высоких дозах, обладающего провоспалительным свойством. Введение животным глюкокортикоидов (противовоспалительных гормонов) тормозит воспаление, но вместе с тем угнетает иммунные реакции, вызывает язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки, создает условия для возникновения некроза миокарда. Недостаточная секреция глюкокортикоидов способствует развитию аллергических реакций, снижает устойчивость к болезнетворным факторам.

К болезням адаптации, по Г. Селье, относятся ревматизм, бронхиальная астма, некоторые болезни почек, сердца и сосудов, кожи и др. В их возникновении большое значение имеют кондициональные (обуславливающие) факторы. Этими факторами могут быть переохлаждение, перегревание, физическое переутомление, отягощенная наследственность, избыточное употребление поваренной соли. Одновременное введение кортикостероидов и натрия хлорида создает фон, на котором различные раздражители обуславливают некротические изменения в сердечной мышце.

Г. Селье сформулировал свою теорию на основании изучения эндокринных механизмов приспособительных реакций организма. Однако еще раньше У. Кеннон, Л.А. Орбели и их ученики создали учение об адаптационно-трофической роли симпатической части автономной нервной системы в защитно-компенсаторных реакциях. Некоторые признаки стресса (образование язв) наблюдаются у гипофизэктомированных животных. Следовательно, невозможно сводить многочисленные проявления стресса к одной лишь гормональной перестройке. Стресс — сложная реакция, в развитии которой принимают участие нервная система и эндокринные железы. Вместе с тем следует заметить, что теория Г. Селье оказала и продолжает оказывать большое влияние на развитие медицины. Она дала теоретическое обоснование кортикостероидной терапии. На основании данной теории разработан новый подход к проблеме старения, нашла объяснение неспецифическая терапия (кровопускание, аутогемотерапия, иглоукалывание).

Основные положения этой теории успешно разрабатываются в настоящее время. В частности результаты исследования ультраструктуры клеток, течения молекулярно-биологических и биохимических процессов в них позволили сделать вывод о существовании так называемого клеточного стресса. Речь идет о совокупности стереотипных изменений в клетке под действием стрессовых факторов. К ним относятся нарушение структуры и функции митохондрий (в результате ПОЛ), свойств клеточных мембран, усиленное образование лейкотриенов и т. д. Возникло понятие “оксидантный стресс”, в котором ведущую роль играет нарушение свободнорадикальных процессов. Считается, что супероксидные радикалы, очень быстро образующиеся в избыточном количестве под действием стрессовых факторов, являются пусковыми механизмами возбуждения симпатического отдела нервной системы и активации системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Нарушения функций нервной системы могут возникать вследствие влияния на организм различных экзогенных и эндогенных факторов, которые вызывают нарушение метаболизма, структуры и функции нервных клеток.

Этиология. Необходимо сразу отметить, что нервная система и прежде всего ее центральные отделы очень чувствительны к *гипоксии*. Головной мозг потребляет около 20 % всего кислорода, поступающего в организм. При внезапном прекращении поступления кислорода в мозг (вдыхание бескислородных газовых смесей, нарушение мозгового кровообращения) человек через 6—7 с может потерять сознание, а через 15 с прекращается нормальная биоэлектрическая активность головного мозга. Полное восстановление функций мозга возможно в том случае, если кровообращение прекратилось не более чем на 5—6 мин. Если же ишемия мозга длится дольше, память и интеллект необратимо нарушаются. Следует отметить, что разные отделы ЦНС неодинаково чувствительны к кислородному голоданию. Филогенетически старые структуры более устойчивы к гипоксии. Например, нейроны ствола головного мозга, которые входят в состав дыхательного и сосудодвигательного центров, могут переносить аноксию продолжительностью до 30 мин.

Возможно патогенное влияние на нервную систему многих *физических факторов* — ионизирующего излучения, электрического тока, шума, вибрации, электромагнитного поля, механической травмы, высокой и низкой температуры окружающей среды. При повышении температуры тела (перегревание, лихорадка) ускоряется обмен веществ и усиливаются процессы возбуждения в нервной системе с дальнейшим развитием торможения и истощением энергетических ресурсов в нервных клетках. В случае охлаждения (общего или местного) замедляется скорость обменных процессов в нейронах, снижается их способность генерировать потенциал действия и проводить его по нервным отросткам.

Функции нервной системы нарушаются под влиянием различных *токсических веществ* естественного или искусственного происхождения. Выделяют большую группу нейротропных ядов, которые могут избирательно нарушать биоэнергетические процессы в нервных клетках, образование, транспорт, выделение и метаболизм нейромедиаторов, влиять на проницаемость ионных каналов в нейронах, функцию синапсов.

Расстройство деятельности нервной системы, прежде всего ее центральных отделов, могут вызывать нарушения обмена веществ в организме.

Головной мозг очень чувствителен к *гипогликемии*. Практически весь кислород, потребляемый головным мозгом, тратится на окисление глюкозы. Значительное снижение уровня глюкозы в крови обуславливает нарушение деятельности нейронов, биоэлектрической активности мозга и может привести к потере сознания. Длительная гипогликемия вызывает необратимые изменения в коре головного мозга. При выраженной гипогликемии нарушаются функции, регулируемые стволовыми механизмами.

Расстройства деятельности нервной системы наблюдаются при *изменении концентрации электролитов и ионов водорода в крови*.

Голодание, в частности витаминное, нередко обуславливает нарушение нервной деятельности. Прежде всего это касается витаминов группы В.

К тяжелым нарушениям функций нервной системы, особенно ее высших отделов, может привести *патология эндокринных желез*. Например, гипофункция щитовидной железы в детском возрасте (а одной из причин этого может быть недостаточное поступление йода в организм) обуславливает нарушение умственного развития — кретинизм.

Важную роль в патологии нервной системы играют *инфекционные возбудители*. Некоторые из них, выделяя токсические вещества, способны нарушать метаболизм и функции нервных клеток, передачу нервных импульсов на эффекторные клетки (например, столбнячный токсин, ботулотоксин и др.). Среди инфекционных возбудителей также необходимо выделить группы вирусов, которые могут непосредственно повреждать нервные клетки, — вирусы бешенства, полиомиелита.

Крупным научным достижением в области молекулярной биологии и медицины стало открытие инфекционных факторов нового типа, получивших название прионов, а обусловленные ими болезни — прионовых. Прионы — это определенная группа белков, которые образуются нервными клетками и необходимы для их нормальной жизнедеятельности. В результате еще не выясненных причин организм может начать продуцировать мутантные, конформационно измененные прионы. Важно то, что эти патогенные молекулы прионов способны к саморепликации без участия нуклеиновых кислот. Можно предположить, что они играют роль своеобразной матрицы, на которой формируются новые молекулы патогенных прионов. Это обуславливает дистрофические изменения и гибель части нейронов в головном мозге с образованием пустот, на срезах напоминающих губку, и потому такие болезни получили название *губчатых (спонгиозформных) энцефалопатий*. Подобные процессы могут происходить и в головном мозге крупного рогатого скота. В этом случае патогенные прионы животных могут играть роль инфекционных факторов, которые, попадая в организм человека, создают условия для превращения нормальных прионов головного мозга в патологические.

Бесспорно влияние *возраста* на строение и функции нервной системы. Механизмы этого влияния изучены недостаточно, однако его результатом является уменьшение количества клеток во всех участках периферической нервной системы и головного мозга, в том числе и коры. Бытует мнение, согласно которому у человека, начиная приблизительно с 30 лет, регулярно отмирает определенное количество нейронов, причем по мере старения темп гибели нервных клеток воз-

растает. Также считается, что с возрастом нейроны не гибнут, а лишь атрофируются, что вызывает уменьшение массы головного мозга. При этом в различных участках мозга масса нейронов уменьшается с неодинаковой скоростью, и начинается данный процесс в разное время.

В настоящее время выяснено, что в определенных участках головного и спинного мозга содержатся нейрогенные стволовые клетки, способные мигрировать и, дифференцируясь в зрелые клетки, восстанавливать количественный состав нейронов в местах их повреждения.

В обеспечении нормальной жизнедеятельности нервных клеток важную роль играют глиальные клетки, количество которых в 10—50 раз превышает количество нейронов. В частности астроциты принимают участие в формировании гематоэнцефалического барьера, выделяют нейротрофические факторы, обеспечивают постоянство нужной концентрации ионов (способны аккумулировать ионы калия) и некоторых нейротрансмиттеров (глутамата, ГАМК). Глиальные клетки содержат гликоген, который расщепляется до глюкозы, необходимой нейронам. Поэтому нарушение функций нервной системы может обуславливаться также структурными и функциональными *изменениями глиальных клеток*. Например, в случае генетического дефекта, приводящего к угнетению образования нейротрофического фактора, который продуцируется глиальными клетками, у животных нарушается развитие энтерической нервной системы.

Функции нервной системы могут нарушаться *рефлекторно при воздействии* сильных или необычных *раздражителей* на внешние и внутренние рецепторы.

Среди причин нарушения функций нервной системы важное место занимают *социальные факторы*. Человек обладает второй сигнальной системой. С помощью образов, символов, понятий в его воображении выстраивается модель окружающего мира. Вторая сигнальная система тесно связана с социальной жизнью человека, является результатом взаимоотношений индивидуума с обществом. Влияние этой среды, осуществляемое преимущественно посредством словесной сигнализации, на психику человека, его интеллект, эмоциональное состояние чрезвычайно велико. Человек постоянно оценивает свое положение в обществе, степень своей свободы в нем, возможности удовлетворения своих потребностей, отношение к нему других людей и т. д. Все это, а также интенсивная трудовая деятельность требуют от человека эмоционального и умственного напряжения. Конфликтные ситуации, которые возникают часто или существуют длительное время и связаны как с личностью индивида, так и с характером его социального окружения и устройством общества в целом, с условиями труда, быта, могут приводить к чрезмерному возбуждению его эмоциональных центров и нарушению психической деятельности, развитию невротических состояний, психических болезней и обусловленных ими различных психосоматических расстройств. Особенно большое значение приобретают слово, внушение (в том числе и самовнушение), которые существенным образом влияют на течение физиологических процессов в нервной системе и могут оказывать как патогенное, так и благоприятное, лечебное влияние.

Патология нервной системы может быть *наследственной*. Это проявляется незавершенностью развития отдельных структур нервной системы и нарушениями метаболизма в различных группах нейронов. Иногда поражение нервной системы при наследственных болезнях носит вторичный характер. Например, при фенил-

кетонурии первичными являются нарушения обмена фенилаланина, а нервная система поражается вследствие интоксикации продуктами нарушенного обмена этой аминокислоты.

Расстройство функций нервной системы возможно вследствие развития *типичических патологических процессов* — воспаления, опухоли, местных нарушений кровообращения, отека.

Опухоль раздражает тот или иной нервный центр, обуславливая его чрезмерное возбуждение. С ростом опухоли атрофируются нервные клетки и волокна, а это приводит к выключению их функции. Кроме того, увеличение массы опухоли сопровождается повышением внутричерепного давления, уменьшением кровенаполнения головного мозга и его ишемией.

Причиной нарушений функций нервной системы довольно часто является воспаление. Воспаление периферических нервных волокон обуславливает нарушение чувствительности, возникновение двигательных расстройств или изменение функций внутренних органов. Воспалительный процесс в ЦНС, чаще всего в оболочках головного мозга, вызывает нарушения продукции и оттока спинномозговой жидкости, повышение внутричерепного давления, расстройство мозгового кровообращения, может захватывать и вещество головного мозга (энцефалит). В патогенезе энцефалита важную роль играет аутоаллергическая реакция при нарушении гематоэнцефалического барьера, поскольку организм не имеет иммунологической толерантности к собственной нервной ткани.

В головном мозге возможно набухание нервных клеток, обусловленное токсическим влиянием на нейроны, развитием тяжелой гипоксии. При этом нарушается метаболизм в нервных клетках, замедляется образование АТФ, что обуславливает угнетение деятельности Na^+, K^+ -насоса и увеличение количества внутриклеточных ионов натрия, а с ними — и воды.

Патогенез расстройств функций нервной системы прежде всего связан с нарушением функций отдельных нейронов.

Интегративная и аналитическая способности нервной системы во многом определяются множественными контактами нервных клеток друг с другом. Известно, что в некоторых отделах головного мозга количество синаптических контактов на одном нейроне может достигать $2 \cdot 10^5$. Уменьшение количества контактов между нейронами при некоторых патологических процессах также является одним из существенных механизмов нарушения функций нервной системы.

Важным звеном в патогенезе многих расстройств деятельности нервной системы может быть нарушение синтеза, выделения и распада медиаторов. Кроме того, существуют многочисленные данные о том, что на деятельность нервной системы, особенно ее высших отделов, большое влияние оказывают вещества пептидной природы (нейропептиды), которые вырабатываются как нервными, так и другими клетками и могут выполнять медиаторные и немедиаторные функции. В головном мозге человека и животных выявлены десятки олигопептидов, введение которых в желудочки мозга или непосредственно в нервные центры может вызывать различные эмоциональные состояния и реакции поведения, влиять на выработку условных рефлексов, способность к запоминанию, обучению и т. д. Очевидно, механизм нарушения функций нервной системы может обуславливаться недостаточным или избыточным образованием нейропептидов, изменением чувствительности к ним нервных клеток.

Следует отметить, что в патогенезе функциональных нарушений ЦНС могут иметь значение группы нейронов в нервных центрах, которые начинают работать в определенной мере автономно и являются источником чрезмерного возбуждения. Такие нейроны называются генераторами патологически усиленного возбуждения (Г.Н. Крыжановский). В норме активность отдельных нейронов или нервных центров контролируется и ограничивается соответствующими механизмами торможения. При повреждении этих механизмов и возникает генератор патологически усиленного возбуждения, который в зависимости от его локализации может быть причиной чувствительных, двигательных и вегетативных расстройств, а также нарушений психической деятельности.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Нарушение функций нервных клеток и проводников

Важнейшими функциями нервной клетки являются генерирование потенциала действия, проведение возбуждения по нервным волокнам и передача его на другую клетку (нервную, мышечную, железистую). Функция нейрона обеспечивается происходящими в нем обменными процессами. Одно из назначений метаболизма в нейроне — асимметричное распределение ионов на поверхности и внутри клетки, создающее потенциал покоя и потенциал действия. В ходе обменных процессов Na^+ , K^+ -насос приобретает энергию, необходимую для активного преодоления электрохимического градиента на мембране.

Поэтому все вещества и процессы, которые нарушают метаболизм и уменьшают выработку энергии в нервной клетке (гипоксемия, отравление цианидами, динитрофенолом, азидами и др.), способны угнетать возбудимость нейронов.

Функция нейрона нарушается и в случае изменения содержания одно- и двухвалентных ионов в окружающей его среде. В частности, нервная клетка полностью теряет способность к возбуждению, если поместить ее в среду, лишенную ионов натрия. Выраженное влияние на величину мембранного потенциала нейрона имеют также ионы калия и кальция. Мембранный потенциал, определяемый степенью проницаемости для Na^+ , K^+ и Cl^- и их концентрацией, может поддерживаться лишь в том случае, если мембрана стабилизирована кальцием. Как правило, повышение уровня кальция в среде, где находятся нервные клетки, приводит к их гиперполяризации, а его частичное или полное удаление — к деполяризации.

Функция нервных волокон — проводников возбуждения — может нарушаться при дистрофических изменениях миелиновой оболочки (например, вследствие дефицита тиамин или цианокобаламина), сдавливания или охлаждения нерва, воспаления, гипоксии, под влиянием некоторых ядов и токсинов микроорганизмов.

Как известно, возбудимость нервной ткани определяется кривой “сила—длительность”, которая отображает зависимость пороговой силы раздражающего тока от длительности его влияния. При повреждении нервной клетки или дегенерации нерва эта кривая значительно изменяется, в частности увеличивается *хронаксия* (рис. 73).

В результате действия различных патогенных факторов на нерв может развиться особое состояние, которое М.Е. Введенский назвал *парабиозом*. В зависи-

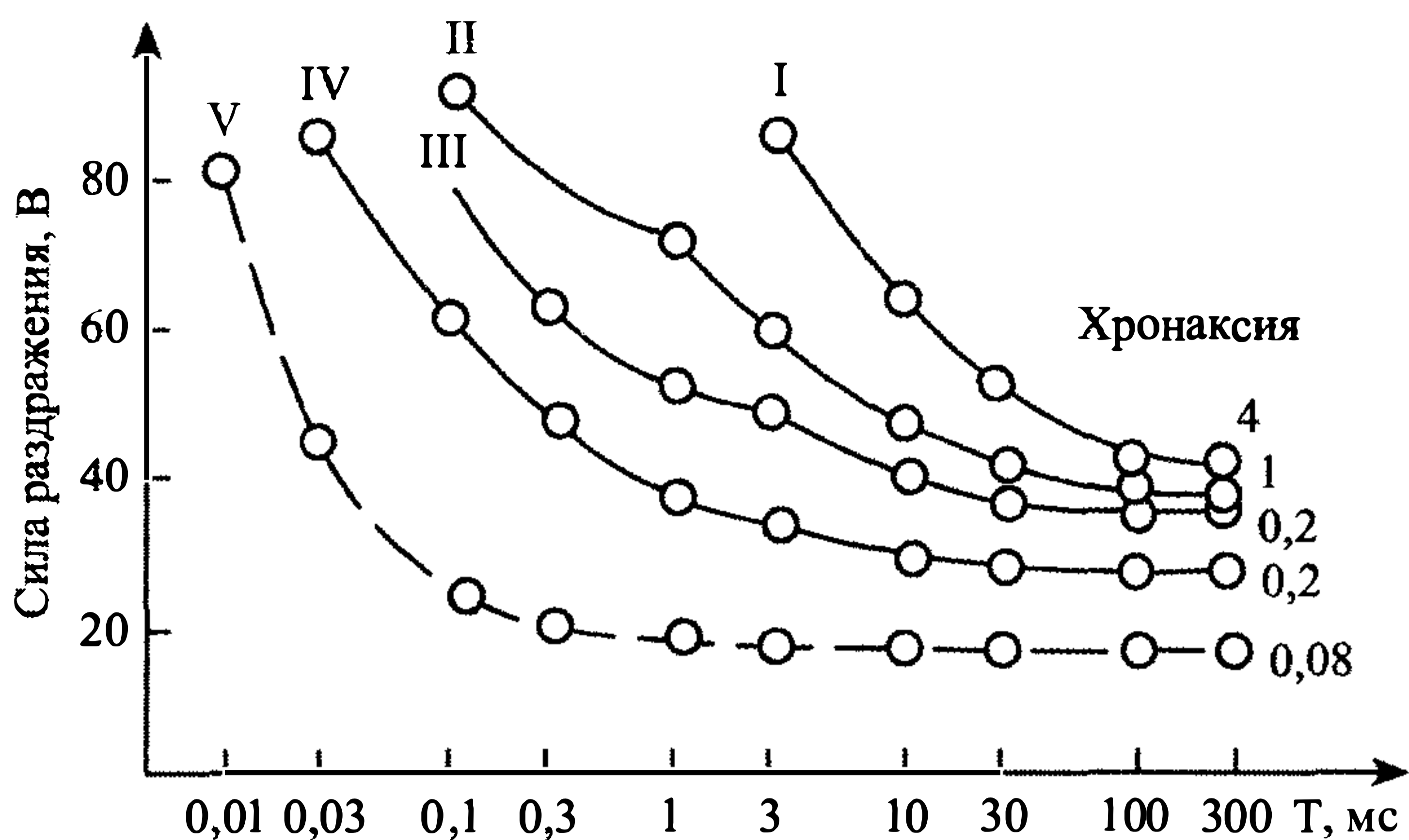


Рис. 73. Кривая “сила—длительность” в различные периоды после перерезки двигательного нерва (по Ritchle):
 I — сразу после перерезки; II — через 16 нед.; III — через 20 нед.;
 IV — через 24 нед.; V — в норме

мости от степени повреждения нервных волокон различают несколько фаз парабиоза. При изучении его проявлений в двигательном нерве на нервно-мышечном препарате определено, что в случае незначительного повреждения нерва наступает момент, когда на сильное и слабое раздражение мышца отвечает одинаковыми по силе тетаническими сокращениями. Это уравнивательная фаза. С углублением альтерации нерва возникает парадоксальная фаза, когда на сильное раздражение нерва мышца отвечает слабыми сокращениями, тогда как на умеренное раздражение реагирует более энергично. Наконец, в последней фазе парабиоза — фазе торможения — никакое раздражение нерва не может вызвать сокращение мышцы.

Если в результате повреждения нерва теряется его связь с телом нейрона, нерв подвергается *дегенерации*. Основным механизмом дегенерации нервного волокна является прекращение аксоплазматического тока и транспорта веществ в аксоплазме. Процесс дегенерации, детально описанный Уоллером, заключается в том, что уже через 1 сут. после травмы нерва миелин начинает отделяться от узлов нервного волокна (перехватов Ранвье). Затем он собирается в крупные капли, которые постепенно рассасываются. Нейрофибриллы подвергаются фрагментации. От нерва остаются узкие трубочки, образованные нейролеммоцитами. Через несколько дней после начала дегенерации нерв теряет возбудимость. В различных группах волокон потеря возбудимости наступает в разные сроки, что, очевидно, зависит от запаса веществ в аксоне. В нервных окончаниях дегенерирующего нерва изменения возникают тем быстрее, чем ближе к окончанию перерезан нерв. Вскоре после перерезки нейролеммоциты начинают проявлять фагоцитарную активность относительно свободных нервных окончаний — их отростки проникают в синаптическую щель, постепенно отделяя нервные окончания от постсинаптической мембраны и фагоцитируя их.

После травмы нерва возникают изменения и в проксимальном отделе нейрона (первичное раздражение), степень которых зависит от вида и интенсивности повреждения, его локализации (отдаленность от тела нейрона), типа и возраста

нейрона. При ранении периферического нерва изменения в проксимальном отделе нейрона, как правило, минимальны, и в дальнейшем нерв регенерирует. В ЦНС нервное волокно, наоборот, дегенерирует ретроградно на значительном протяжении, и нередко нейрон гибнет.

Нарушение функций синапсов

Синапсы — это специализированные контакты, посредством которых осуществляется передача возбуждающих или тормозящих влияний (возбуждающие и тормозные синапсы) с нейрона на нейрон или другую клетку (например, мышечную). У млекопитающих данный процесс происходит химическим путем — с помощью медиаторов. На рис. 74 схематически показаны основные структурные компоненты холинергического синапса и процессы, которые в нем происходят.

Нарушение синтеза медиатора возможно вследствие снижения активности ферментов, принимающих участие в образовании медиатора. Например, синтез одного из медиаторов торможения — ГАМК — может угнетаться действием семикарбазида, который блокирует фермент, катализирующий преобразование глутаминовой кислоты в ГАМК. Синтез последней замедляется и при дефиците в пище пиридоксина — кофактора этого фермента. В таких случаях в ЦНС нарушаются процессы торможения.

Процесс образования медиаторов связан с затратами энергии, поставляемой митохондриями, которые в большом количестве содержатся в нейроне и нервных

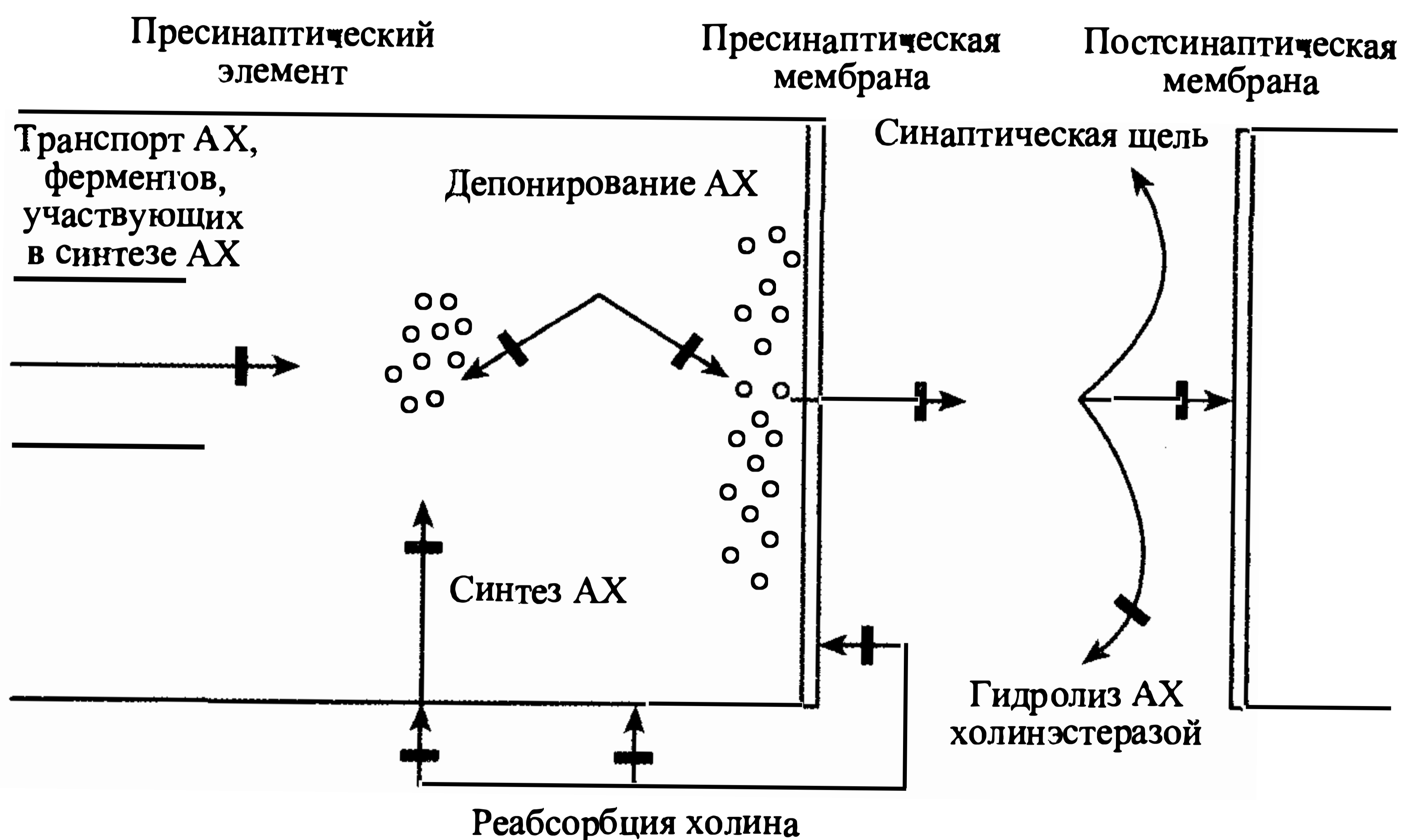


Рис. 74. Холинергический синапс. Ацетилхолин (АХ) синтезируется в цитоплазме клеток, затем концентрируется в нервном окончании и хранится в пресинаптических пузырьках. Под влиянием потенциала действия пузырьки возле пресинаптической мембраны открываются и медиатор выходит в синаптическую щель. После взаимодействия с холинорецептором АХ разрушается холинэстеразой. Холин реabsорбируется нервным окончанием и принимает участие в синтезе АХ (на рисунке обозначены уровни, на которых возможно нарушение этих процессов)

окончаниях. Поэтому нарушение данного процесса может возникать вследствие блокады метаболизма в митохондриях и уменьшения содержания макроэргов в нейроне (при гипоксии, токсических влияниях и т. п.).

Нарушение транспорта медиатора. Синтез медиатора может происходить как в теле нейрона, так и непосредственно в нервном окончании. Образующийся медиатор при этом транспортируется по аксону в пресинаптический элемент. В механизме транспорта важную роль играют цитоплазматические микротрубочки, состоящие из особого белка тубулина, который по своим свойствам близок к сократительному белку актину. С помощью микротрубочек в нервное окончание поступают медиаторы, ферменты, принимающие участие в обмене медиаторов, и др. Микротрубочки легко распадаются под действием обезболивающих средств, повышенной температуры тела, протеолитических ферментов, веществ типа колхицина, что обуславливает уменьшение количества медиаторов в пресинаптических элементах. Например, гомохолин блокирует транспорт ацетилхолина в нервные окончания, тем самым нарушая передачу нервных импульсов в холинергических синапсах.

Нарушение депонирования медиатора в нервных окончаниях. Медиаторы хранятся в пресинаптических пузырьках в виде комбинации молекул медиатора, АТФ и специфических белков. Пузырьки образуются в цитоплазме нейрона, а затем транспортируются по аксону в синапс. В настоящее время известно, что в пузырьках отдельных нервных волокон могут синтезироваться и накапливаться не один, а два медиатора (например, в некоторых волокнах блуждающего нерва образуются ацетилхолин и ВИП).

Нарушение выделения медиатора в синаптическую щель. Процесс выхода медиатора в синаптическую щель может нарушаться под влиянием некоторых лекарственных средств и токсинов. В частности столбнячный токсин препятствует выходу медиатора торможения глицина, ботулинический токсин блокирует выброс ацетилхолина. Механизм блокады этими токсинами выделения нейротрансмиттера связан с инактивацией белков мембраны синаптических пузырьков и белков пресинаптической мембраны, которые обеспечивают процессы слияния обеих мембран и дальнейший экзоцитоз медиатора. Так, столбнячный токсин действует на белок мембраны пузырьков синаптобrevин, а некоторые виды ботулинического токсина, которые прекращают выделение ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе, могут влиять как на синаптобrevин, так и на белок пресинаптической мембраны синтаксин.

В секреции медиатора играет роль белок тубулин, входящий в состав пресинаптической мембраны. Блокада этого белка колхицином угнетает выделение ацетилхолина.

Секреция медиаторов нервными окончаниями также может нарушаться вследствие инактивации кальциевых каналов в пресинаптической мембране.

Нарушение взаимодействия медиатора с рецептором. Есть много веществ, которые влияют на связь медиаторов со специфическими рецепторными белками, локализованными на постсинаптической мембране. В основном эти вещества, обладающие конкурентным типом действия, т. е. они легко связываются с рецепторами. К таким веществам, например, относятся тубокурарин, блокирующий N-холинорецепторы, стрихнин, который блокирует рецепторы, чувствительные к глицину, и др. Эти вещества блокируют воздействие медиатора на эффекторную клетку.

Продолжительное связывание рецепторов с нейротрансмиттером или другим лигандом может привести к снижению чувствительности мембраны эффекторной клетки к действию этого лиганда — развивается десенсibilизация. Один из ее механизмов заключается в усилении эндоцитоза рецепторов и угнетении процесса их образования. Это обуславливает уменьшение количества рецепторов на поверхности клеточной мембраны.

К рецепторным белкам постсинаптической мембраны могут образовываться антитела.

Возможны также генетические дефекты, вследствие которых в структуре рецептора могут заменяться одна или несколько аминокислот, что влияет на сродство рецептора к соответствующему лиганду.

Нарушение удаления медиатора из синаптической щели. Для того чтобы синапс функционировал нормально, медиатор после взаимодействия с рецептором должен быть удален из синаптической щели. Существуют три механизма удаления: 1) разрушение медиатора ферментами, локализованными на постсинаптической мембране; 2) обратный захват медиатора нервным окончанием; 3) диффузия медиатора из синаптической щели во внеклеточную жидкость. Ацетилхолин, например, разрушается в синаптической щели холинэстеразой. Нарушение данного процесса может обуславливаться инактивацией холинэстеразы, в частности фосфорорганическими соединениями. При этом ацетилхолин на длительное время связывается с большим количеством холинорецепторов, что вызывает нарушение функции многих органов.

Доказано, что содержание в нервных окончаниях аминокислотных нейромедиаторов, таких как норадреналин, дофамин, глицин, ГАМК, серотонин, зависит от их обратного поглощения из синаптической щели в цитоплазму пресинаптического нейрона. Холинергические нервные окончания захватывают также продукт гидролиза ацетилхолина — холин — для ресинтеза медиатора. Такое обратное поглощение нейротрансмиттеров происходит при участии специальных белков-транспортёров. Некоторые вещества могут нарушать процесс депонирования медиаторов, блокируя эти транспортные молекулы. Например, резерпин способен блокировать два моноаминовых пузырьковых транспортёра, что может обусловить уменьшение содержания норадреналина, дофамина, серотонина в нервных окончаниях.

Ингибирование обратного захвата нейротрансмиттера продлевает его влияние на постсинаптическую мембрану, усиливая воздействие на эффекторную клетку вплоть до ее повреждения (в отдельных случаях). Считается, что при гипоксии головного мозга часть нервных клеток повреждается в результате угнетения обратного поглощения некоторых медиаторов, в частности глутамата (его накопление оказывает нейротоксическое действие).

Нарушение чувствительности

Все виды чувствительности от кожи, мышц, суставов и сухожилий (соместезия) передаются в ЦНС тремя нейронами. Первый нейрон находится в спинномозговых ганглиях (псевдоуниполярная клетка), второй — в задних рогах спинного мозга (болевая и температурная чувствительность) или в тонком и клиновидном ядрах продолговатого мозга (глубокая и тактильная чувствительность), третий —

в таламусе, от которого аксоны направляются к чувствительным зонам коры головного мозга.

Патологические процессы и связанные с ними нарушения чувствительности могут локализоваться в любом участке сенсорного пути. При повреждении периферических нервов (перерезка, воспаление, авитаминоз) в соответствующей зоне нарушаются все виды чувствительности. Потерю чувствительности называют *анестезией*, снижение — *гипестезией*, повышение — *гиперестезией*. В зависимости от характера утраченной чувствительности различают анестезию тактильную (собственно анестезию), болевую (аналгезию), термическую (термоанестезию), а также потерю глубокой, или проприоцептивной, чувствительности.

Если патологический процесс локализуется в спинном или головном мозге, нарушение чувствительности зависит от того, какие именно восходящие пути поражены.

Есть две центростремительные системы чувствительности. Одна из них получила название *лемнисковой* и содержит нервные волокна большого диаметра, которые проводят импульсы от проприорецепторов мышц, сухожилий, суставов и частично от кожных рецепторов, воспринимающих прикосновение и давление (тактильные рецепторы). Волокна этой системы входят в спинной мозг и направляются в составе задних столбов в продолговатый мозг. От ядер продолговатого мозга начинается медиальная петля (лемнисковый путь), которая переходит на противоположную сторону и заканчивается в заднебоковых вентральных ядрах таламуса, а их нейроны передают полученную информацию в соматосенсорную зону коры головного мозга.

Вторая восходящая система — это спиноталамический (передний и боковой) путь, отвечающей за болевую, температурную и частично тактильную чувствительность. Аксоны второго нейрона этого пути, расположенные в задних рогах спинного мозга, переходят на противоположную сторону и поднимаются вверх в составе передних и боковых канатиков спинного мозга и заканчиваются в клетках ядер таламуса (*антеролатеральная система*).

Характерные изменения чувствительности наблюдаются после перерезки правой или левой половины спинного мозга (*синдром Броун-Секара*): на стороне перерезки, ниже ее, исчезает глубокая чувствительность, тогда как температурная и болевая чувствительность исчезает на противоположной стороне, поскольку проводящие пути, которые относятся к антеролатеральной системе, перекрещиваются в спинном мозге. Тактильная чувствительность частично нарушается с обеих сторон.

Нарушение лемнисковой системы возможно при повреждении периферических нервов (толстых миелиновых волокон), а также вследствие различных патологических процессов в спинном мозге (нарушение кровообращения, травма, воспаление). Изолированное повреждение задних канатиков спинного мозга наблюдается редко, однако наравне с другими проводящими путями они могут повреждаться опухолью или в результате травм.

Нарушение проводимости в волокнах медиальной петли служит причиной различных расстройств чувствительности, характер которых зависит от степени повреждения системы. При этом может утрачиваться способность определять скорость и направление движения конечностей. Значительно нарушается чувство раздельного восприятия прикосновения одновременно в двух местах (дискрими-

национная чувствительность), а также способность ощущать вибрацию и оценивать массу предмета, находящегося в руке. Исследуемый не может наощупь определить форму предметов и идентифицировать буквы и числа, если их написать на коже. Он ощущает лишь механическое прикосновение и не может точно определить его место и силу. Чувство боли и температурная чувствительность при этом сохраняются.

Повреждение постцентральной извилины теменной доли головного мозга. У обезьян удаление постцентральной извилины служит причиной расстройств чувствительности на противоположной стороне тела. В определенной степени характер этих расстройств можно определить на основании знаний о функциях лемнисковой системы, связав такую операцию с лемнисковой денервацией на противоположной стороне, на которой, однако, сохраняются элементы антеролатеральной системы. Расстройство заключается, очевидно, в потере мышечно-суставной чувствительности. Животные часто перестают двигаться, оставаясь в неудобной позе на протяжении длительного времени. Тактильная, болевая и температурная чувствительность на этой стороне сохраняется, хотя ее порог может повышаться.

У человека изолированное повреждение постцентральной извилины наблюдается очень редко. Например, хирурги иногда удаляют часть этой извилины для лечения эпилепсии кортикальной этиологии. В таком случае возникают уже описанные расстройства: потеря чувства пространственного расположения конечностей, способности на ощупь определять форму предметов, их размеры, массу, характер поверхности (гладкая, шероховатая), дискриминационной чувствительности.

Повреждение теменной доли полушария головного мозга. Известно, что при участии теменной доли осуществляются интегративные функции высшего порядка. Считается, что интеграция чувствительной нервной деятельности в теменной доле способствует сознательному восприятию внешнего мира и способности ориентироваться в нем. В частности, нормальное восприятие человеком формы своего тела и положения в пространстве зависит от интеграции в этой области информации, поступающей по нескольким сенсорным каналам: соматосенсорным, зрительным, вестибулярным, слуховым. Повреждение теменной доли вызывает комплекс нарушений, который носит название *аморфосинтеза*. В чистом виде аморфосинтез у человека (но не у левши) наблюдается после удаления коры правого полушария головного мозга. Человек при этом теряет представление о пространственном расположении частей тела на противоположной стороне. Он не может одеться или привести в порядок одежду, побриться или причесать волосы с этой стороны. Он даже может отрицать наличие данной половины тела и не замечать патологические процессы в ней, например сопутствующий паралич. Однако такой человек способен узнавать части тела и называть их. Если же повреждена левая теменная доля (т. е. в доминирующем полушарии), то к аморфосинтезу добавляется *агнозия* — неспособность узнавать части тела, предметы, их изображение и расположение в пространстве.

Боль

Понятие “боль” охватывает, во-первых, своеобразное неприятное ощущение, во-вторых — реакцию на это ощущение, которая проявляется определенной эмоциональной окраской, рефлекторными изменениями функций внутренних органов, двигательными безусловными рефлексам и волевыми усилиями, направленными

ми на освобождение от болевого фактора. Эта реакция по своему характеру близка к чувству страдания, которое испытывает человек при угрозе его жизни, и чрезвычайно индивидуальна, поскольку зависит от факторов, среди которых основное значение имеют место и степень поражения тканей, воспитание человека, эмоциональное состояние в момент нанесения болевого раздражения.

Наблюдения свидетельствуют о том, что под действием повреждающего фактора человек может ощущать два вида боли. Если, например, горячей спичкой притронуться к коже, то сначала возникает чувство, подобное уколу, — “первая” боль. Эта боль четко локализуется и быстро гаснет. Спустя некоторое время появляется диффузная жгучая “вторая” боль, которая может быть довольно продолжительной. Такой двойной характер боли наблюдается при повреждении кожи и видимых слизистых оболочек.

Большое значение в симптоматике различных болезней приобретает *висцеральная боль*, т. е. боль, возникающая во внутренних органах. Эту боль не всегда можно точно локализовать, она носит разлитой характер, сопровождается угнетенным состоянием, изменением деятельности автономной нервной системы. Висцеральная боль подобна “второй” боли.

Исследования, проведенные преимущественно на людях во время оперативных вмешательств, показали, что не все анатомические образования могут быть источником болевых ощущений. Органы брюшной полости не чувствительны к обычным хирургическим влияниям (разрез, сшивание), болезненны лишь брыжейка и париетальная брюшина. Однако все внутренние органы с неисчерченной мышечной тканью болезненно реагируют на растяжение, спазм или судорожное сокращение.

Ткань легких и висцеральная плевро не чувствительны к болевому раздражению, но очень чувствительна к этому париетальная плевро.

Сердечная мышца не чувствительна к механической травме (укол, разрез). Очень чувствительны к боли артерии. Сужение артерий или быстрое их расширение вызывает острую боль; если у животных потянуть одну из венечных артерий, возникает болевая реакция. Чувствительным к боли является перикард.

Количество болевых рецепторов в висцеральных структурах меньше, чем в соматических, и это одна из причин, почему висцеральная боль плохо локализуется. Болевые импульсы от внутренних органов достигают ЦНС по симпатическим или парасимпатическим нервным путям, а в ЦНС проходят теми же путями, что и импульсы от соматических структур.

Сложным является вопрос о механизмах развития болевого ощущения. Доказано наличие специальных болевых рецепторов, афферентных путей, передающих болевое раздражение, и специальных структур в головном мозге, которые перерабатывают болевую информацию.

На основании результатов исследований установлено, что рецепторы кожи и видимой слизистой оболочки, реагирующие на болевые стимулы, относятся к чувствительным волокнам антеролатеральной системы двух типов — тонких миелиновых А δ -волокон со скоростью проведения возбуждения 10—30 м/с и безмиелиновых С-волокон со скоростью проведения 0,5—2 м/с. Активность в А δ -волочнах вызывает острую колющую боль, тогда как возбуждение медленнопроводящих С-волокон обуславливает чувство жжения.

Доказано, что синаптическим трансмисмиттером, который выделяется первичными афферентными волокнами, обеспечивающими ощущение быстрой боли, является глутамат, а трансмисмиттером, который передает медленную боль, — субстанция Р.

Изучение механизма активации болевых рецепторов также очень важно. Факты свидетельствуют о том, что значительная деформация свободных нервных окончаний (например, при сдавливании или растяжении ткани), повышение (свыше 45 °С) или снижение (ниже 15 °С) температуры кожи являются адекватными стимулами для рецепторов боли, влияют на проницаемость их мембраны для ионов и обуславливают возникновение потенциала действия. Болевые рецепторы реагируют также на электрическую энергию и химические раздражители.

Есть определенные предположения, что свободные нервные окончания Аδ-или С-волокон содержат одно или несколько специфических веществ, которые выделяются под влиянием повреждающих факторов, взаимодействуют с рецепторами наружной поверхности мембраны нервных окончаний и вызывают их возбуждение. Одним из таких химических факторов может быть АТФ, который, влияя на соответствующие рецепторы нервных окончаний, открывает хемочувствительные ионные каналы. Известно, что АТФ обуславливает возникновение боли при внутрикожном введении.

На мембране нервных окончаний выявлены капсаициновые рецепторы, взаимодействующие с капсаицином — веществом, которое содержится в красном горьком перце и обуславливает жгучую боль. Эти рецепторы соединены с неселективными ионными каналами, которые обеспечивают проникновение натрия и кальция вглубь ноцицепторов и вызывают их деполяризацию. Есть предположение, что при раздражении болевых окончаний они также выделяют неидентифицированный лиганд капсаициновых рецепторов, который их активирует. Кроме того, капсаициновые рецепторы активируются ионами водорода.

Активаторами болевых рецепторов могут быть гистамин, серотонин, брадикинин, соматостатин, субстанция Р, простагландины и некоторые другие БАВ. Не все эти вещества выявлены в нервных окончаниях, однако многие из них образуются в тканях при повреждении клеток и развитии воспаления, и с их накоплением связывают возникновение боли.

Допускается также, что эндогенные БАВ в небольших (подпороговых) количествах снижают порог реакции болевых рецепторов на адекватные стимулы (механические, термические), что является физиологическим основанием для состояния повышенной болевой чувствительности (гипералгезии, гиперпатии), сопровождающей некоторые патологические процессы.

В организме выявлен естественный полипептид, который содержит 17 аминокислот и носит название *ноцицептина*. Ноцицептин и его рецепторы есть во многих отделах головного мозга, в частности в гипоталамусе, стволе головного мозга, а также в задних рогах спинного мозга. После внутримозгового введения ноцицептина у экспериментальных животных наблюдается гипералгезия.

Р. Wall и W. Melzack предложили концепцию, согласно которой в возникновении болевого ощущения важную роль играет функционирование в спинном мозге так называемого воротного механизма (теория входных ворот).

Одно из основных положений данной концепции заключается в том, что передача нервных импульсов от афферентных волокон к нейронам спинного мозга,

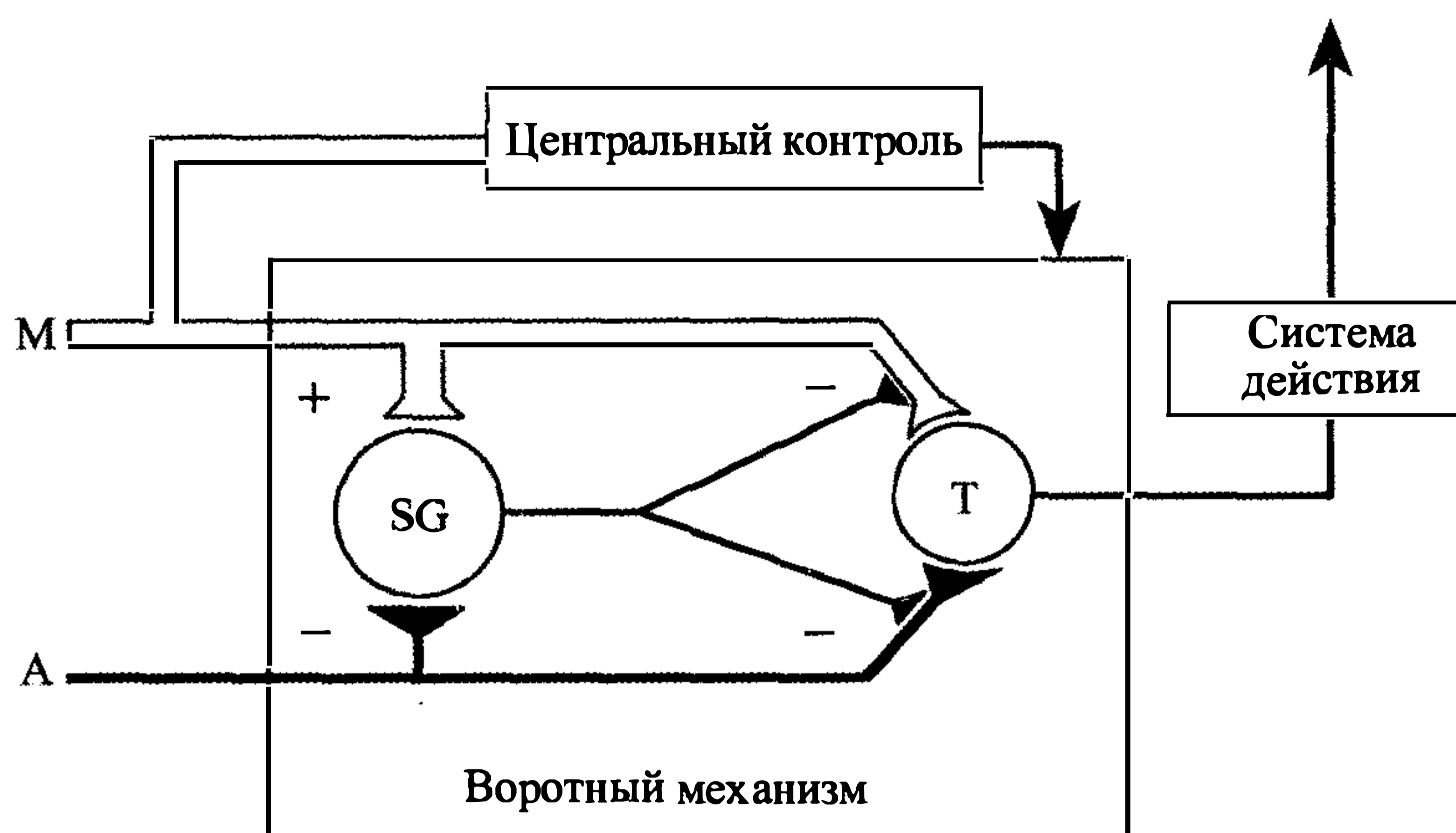


Рис. 75. Функционирование воротного механизма в спинном мозге
(по Melzack и Wall):

SG — нейрон желатинозной субстанции; *T* — релейный нейрон задних рогов спинного мозга; *M* — толстые миелиновые волокна лемнисковой системы; *A* — тонкие волокна антеролатеральной системы

передающим сигналы в головной мозг, регулируется системой нейронов желатинозной субстанции (рис. 75).

Предполагают, что боль возникает после действия высокой частоты разрядов на нейроны *T*. На телах этих нейронов заканчиваются как толстые миелиновые волокна (*M*), относящиеся к лемнисковой системе, так и тонкие волокна антеролатеральной системы (*A*). Кроме того, коллатерали обоих волокон образуют синаптические связи с нейронами желатинозной субстанции. Отростки нейронов *SG*, в свою очередь, образуют аксоаксонные синапсы на окончаниях волокон *M* и *A* и способны тормозить передачу импульсов из волокон обоих видов на нейроны *T*. Сами же нейроны *SG* возбуждаются импульсами, которые поступают по волокнам лемнисковой системы, и тормозятся при активации тонких волокон (на рис. 75 возбуждающее влияние обозначено знаком “+”, а тормозящее — знаком “-”).

Таким образом, нейроны *SG* могут играть роль ворот, открывающих или закрывающих путь импульсам, которые возбуждают нейроны *T*. Воротный механизм ограничивает передачу нервных импульсов к нейронам *T* при возбуждении афферентных волокон лемнисковой системы (“закрывает ворота”) и, наоборот, облегчает прохождение нервных импульсов к нейронам *T* в случае усиления афферентного потока через тонкие волокна (“открывает ворота”).

Когда возбуждение нейронов *T* превышает критический уровень, их импульсация вызывает возбуждение системы действия. К этой системе относятся нервные структуры, обеспечивающие формы поведения при действии болевого раздражителя, двигательные, вегетативные и эндокринные реакции, и структуры, где формируются ощущения, характерные для боли.

Функцию спинального воротного механизма контролируют различные отделы головного мозга, влияние которых передается нейронам спинного мозга по волокнам нисходящих путей (подробнее см. антиноцицептивные системы голов-

ного мозга). Система центрального контроля боли активируется импульсами, поступающими по толстым волокнам лемнисковой системы.

Теория входных ворот дает возможность объяснить природу фантомной боли и каузалгии. *Фантомная боль* наблюдается у людей после ампутации конечностей. На протяжении длительного времени больной может ощущать ампутированную конечность и сильную, иногда невыносимую боль в ней. При ампутации обычно перерезают крупные нервные стволы с множеством толстых нервных волокон, перекрывают каналы для поступления импульсации с периферии. Нейроны спинного мозга становятся менее управляемыми и могут обуславливать вспышки на различные неожиданные стимулы.

Каузалгия — невыносимая боль, наблюдаемая при повреждении соматического нерва. Любое, даже наименьшее влияние на больную конечность вызывает резкое усиление боли. Каузалгия возникает преимущественно в результате неполной перерезки нерва, когда повреждается большая часть толстых миелиновых волокон. При этом увеличивается поток импульсов в нейроны задних рогов спинного мозга — “ворота открываются”.

Таким образом, при фантомной боли и каузалгии в спинном мозге или выше появляется генератор патологически усиленного возбуждения, возникновение которого обусловлено растормаживанием группы нейронов вследствие нарушения внешнего аппарата контроля, локализованного в поврежденной структуре.

Предложенная теория дает основания объяснить и тот давно известный в лечебной практике факт, что боль заметно угасает в случае применения так называемых отвлекающих процедур — согревания, растирания, массажа, наложения горчичников и т. д. Все эти мероприятия усиливают импульсацию в толстых миелиновых волокнах, что уменьшает возбуждение нейронов антеролатеральной системы.

При развитии в некоторых внутренних органах патологических процессов может возникать *отраженная (иррадиированная) боль*, которая большей частью распространяется в структуру, развившуюся из того же самого эмбрионального сегмента (дерматома), что и орган, являющийся источником боли. Например, болезнь сердца сопровождается болью в области левой лопатки и зоне иннервации локтевого нерва левой руки; при растяжении желчного пузыря боль локализуется между лопатками; прохождение камня по мочеточнику сопровождается болью, которая из поясничной перемещается в паховую область. Иррадиированная боль объясняется тем, что повреждение внутренних органов обуславливает возбуждение, которое по афферентным волокнам автономных (вегетативных) нервов достигает тех же нейронов задних рогов спинного мозга, на которых заканчиваются афферентные волокна от кожи. Усиленная афферентная импульсация от внутренних органов снижает порог возбуждения таким образом, что раздражение соответствующего участка кожи воспринимается как боль.

Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что в формировании болевого ощущения и реакции организма на боль принимают участие многие отделы ЦНС.

Таламус обеспечивает анализ качества болевого ощущения (интенсивность, локализацию и т. д.).

Болевая информация активирует нейрогенные и нейрогуморальные структуры гипоталамуса. Это сопровождается развитием вегетативных, эндокринных и эмоциональных реакций, направленных на перестройку всех систем организма в

условиях действия болевых стимулов (болевого стресс). Болевое раздражение, которое идет от кожи, видимых слизистых оболочек, а также от некоторых органов при травме, сопровождается общим возбуждением и активацией симпатического отдела нервной системы — усилением дыхания, повышением артериального давления, тахикардией, гипергликемией и др. Активируется гипофизарно-надпочечниковая система, наблюдаются все компоненты стресса. Чрезмерное болевое воздействие может привести к развитию шока. Боль, локализуемая во внутренних органах, которая по своему характеру сходна со “второй” болью, чаще всего сопровождается общим угнетением и вагусными эффектами: снижением артериального давления, гипогликемией и т. д.

Лимбическая система играет важную роль в создании эмоциональной окраски поведения человека в ответ на болевую стимуляцию.

Мозжечок, пирамидная и экстрапирамидная системы осуществляют программирование двигательных компонентов реакций поведения при появлении болевого ощущения.

Что касается коры головного мозга, то восприятие болевых раздражений сохраняется у экспериментальных животных даже при ее отсутствии. Считается, что при участии коры происходят уточнение и интерпретация некоторых характеристик болевого ощущения, а также реализуются сознательные компоненты поведения во время боли.

Через спинной мозг реализуются двигательные и симпатические рефлексы. Там же происходит первичная обработка болевых сигналов.

Различные функции по переработке болевой информации выполняет ретикулярная формация. К ним относятся: подготовка и передача болевой информации в высшие соматические и автономные отделы головного мозга (таламус, гипоталамус, лимбическую систему, кору); облегчение защитных сегментарных рефлексов спинного мозга и ствола головного мозга; привлечение к рефлекторному ответу на болевые стимулы автономной нервной системы, дыхательного и сосудодвигательного центров.

Антиноцицептивные (аналгетические) системы мозга. На основании экспериментальных исследований доказано, что в нервной системе есть не только болевые центры, возбуждение которых обуславливает формирование болевого ощущения, но и структуры, активация которых может изменить болевую реакцию у животных вплоть до ее полного исчезновения. Например, установлено, что электрическая стимуляция или химическое раздражение некоторых зон центрального серого вещества, покрышки моста, миндалевидного тела, гиппокампа, ядер мозжечка, сетчатых ядер среднего мозга обуславливает четкую аналгезию. Известно также, что эмоции человека влияют на характер реакции-ответа на болевой стимул: страх усиливает реакцию на боль, снижает порог болевой чувствительности, агрессивность и злость, наоборот, резко уменьшают реакцию. Эти и другие наблюдения сформировали представление о том, что в организме существуют антиноцицептивные системы, которые могут угнетать восприятие боли. Есть доказательства того, что таких систем в мозге четыре: нейронная опиатная, гормональная опиатная, нейронная неопиатная, гормональная неопиатная.

Нейронная опиатная система локализована в среднем, продолговатом и спинном мозге. Доказано, что центральное серое вещество, ядра шва и ретикулярная формация содержат тела и окончания энкефалинергических нейронов. Часть этих нейронов посылает свои аксоны в нейроны спинного мозга. В задних рогах спинного

мозга также выявлены энкефалинергические нейроны, которые распределяют свои окончания на нервных проводниках чувствительности. Выделяемый энкефалин тормозит болевую передачу через синапсы в нейроны спинного мозга. В эксперименте показано, что эта система активируется при болевой стимуляции животных.

Функция *гормональной опиатной системы* заключается в проведении афферентной импульсации из спинного мозга в гипоталамус и гипофиз с выделением проопиомеланокортина, из которого образуется сильный анальгезирующий полипептид β -эндорфин. Последний, попав в кровеносное русло, тормозит активность нейронов болевой чувствительности в спинном мозге и таламусе и возбуждает нейроны центрального серого вещества, которые тормозят боль.

Нейронная неопиатная система охватывает серотонинергические, адренергические и дофаминергические нейроны, образующие ядра в стволе головного мозга. Стимуляция важнейших моноаминергических структур ствола (ядер шва, голубого пятна, черной субстанции, центрального серого вещества) обуславливает значительную анальгезию. Все эти образования имеют прямой выход на нейроны болевой чувствительности спинного мозга, и под влиянием выделяемых ими серотонина и норадреналина происходит значительное угнетение рефлекторных болевых реакций.

Гормональную неопиатную систему связывают преимущественно с функцией гипоталамуса и гипофиза и их гормоном вазопрессинном. Известно, что у крыс с генетически нарушенным синтезом вазопрессина повышена чувствительность к болевым стимулам. Введение вазопрессина в кровь или желудочки мозга вызывает у животных состояние глубокой и продолжительной анальгезии. Кроме того, вазопрессинергические нейроны гипоталамуса посылают свои аксоны в различные структуры головного и спинного мозга, в том числе и в нейроны желатинозной субстанции, и могут влиять на функцию спинального воротного механизма и других анальгетических систем. Есть данные о том, что кроме вазопрессина антиноцицептивное действие оказывают также другие гормоны гипоталамо-гипофизарной системы, в частности соматостатин.

Все анальгетические системы взаимодействуют друг с другом, обеспечивают возможность руководить болевыми реакциями и ослаблять их отрицательные последствия. При нарушении функций этих систем могут возникать различные болевые синдромы. Поэтому одним из эффективных направлений преодоления боли является разработка способов активации антиноцицептивных систем (акупунктура, внушение, применение лекарственных средств и т. д.).

Значение боли для организма. Боль так часто возникает в повседневной жизни человека, что вошла в его сознание как неизбежный спутник существования. Однако следует помнить о том, что это процесс не физиологический, а патологический. Боль обуславливают различные факторы, единственным общим свойством которых является способность повреждать ткани организма. Как и любой патологический процесс, боль противоречива по своему смыслу и имеет, с одной стороны, защитно-приспособительное, а с другой — патологическое значение. В зависимости от характера боли, причины, времени и места ее возникновения могут преобладать либо защитные, либо собственно патологические элементы. Защитные свойства боли играют значительную роль в жизни человека и животных: она служит сигналом опасности, информирует о развитии нарушений в организме. Однако боль в дальнейшем сама становится компонентом патологического процесса, иногда очень угрожающим.

Нарушение двигательной функции нервной системы

При участии нервной системы происходят осуществление и регуляция соматической двигательной активности — как непроизвольной (рефлекторной), так и произвольной.

Как известно, сокращение скелетных мышц, его сила, продолжительность, скорость зависят от уровня возбуждения α -мотонейронов спинного мозга. К каждому мотонейрону поступают многочисленные импульсы от чувствительных нервов, нейронов, расположенных в различных сегментах спинного мозга, стволе головного мозга, мозжечке, базальных ядрах, коре головного мозга. Эти нервные структуры регулируют активность мотонейронов как непосредственно, так и влияя на интернейроны спинного мозга (в частности, на тормозящие клетки Реншоу) и γ -мотонейроны. Последние способны активировать сокращение внутриверетенных (интрафузальных) мышечных волокон, центральные участки которых оплетены спиралевидными нервными окончаниями чувствительных волокон. При возбуждении γ -мотонейронов интрафузальные волокна сокращаются, спиралевидные окончания растягиваются, что приводит к их возбуждению, которое передается через чувствительные нейроны на α -мотонейроны, вследствие чего возникает тоническое сокращение мышц. Большинство регулирующих влияний в различных отделах нервной системы на тонус мышц осуществляется посредством γ -мотонейронов. Эти влияния регулируют осанку и координируют деятельность различных групп мышц при выполнении целенаправленного двигательного акта.

Двигательные расстройства возникают вследствие повреждения указанных отделов ЦНС, а также нарушения проведения импульсов по двигательным нервам, передачи импульсов с нерва на мышцу.

Нарушения двигательной активности сопровождаются различными симптомами гипокинезии и гиперкинезии.

Формами гипокинезии являются *паралич* (потеря движений) и *парез* (ослабление движений). Паралич мышц одной половины тела носит название гемиплегии, обеих верхних или нижних конечностей — параплегии, всех конечностей — тетраплегии. В зависимости от патогенеза паралича тонус пораженных мышц может быть либо утраченным — вялый паралич, либо повышенным — спастический паралич. Различают также паралич периферический и центральный.

Периферический паралич возникает при повреждении α -мотонейронов спинного мозга или двигательных ядер черепных нервов, а также при повреждении их отростков (периферических двигательных нервов). Он характеризуется утратой рефлексов, гипотонией и атрофией мышц.

Центральный паралич развивается при поражении пирамидных путей на различных уровнях ЦНС, которое приводит к угнетению тормозных влияний нервных центров на γ -мотонейроны или усилению возбуждающих влияний на α -мотонейроны соответствующих мышц. При этом повышение тонуса мышц и усиление мышечных рефлексов (гиперрефлексия) сопровождаются невозможностью произвольных движений в зоне иннервации пораженных нервных путей.

Кроме того, различают *рефлекторный паралич*, обусловленный тем, что в случае повреждения чувствительного нерва идущие от него импульсы к α -мотонейронам вызывают длительное тоническое сокращение мышцы.

Двигательные расстройства вследствие патологии нервно-мышечных синапсов и двигательных нервов. Нервно-мышечный синапс относится к холинергическим. В нем могут возникать все патологические процессы, рассмотренные ранее.

Одним из примеров нарушения нервно-мышечной передачи в условиях патологии является *миастения*. При этом наблюдаются мышечная слабость и быстрая утомляемость многих скелетных мышц больного, в том числе мимических, глазодвигательных, глотательных и др. Болезнь возникает вследствие образования антител к никотиновым холинорецепторам. Эти антитела связываются с рецепторами постсинаптической мембраны нервно-мышечного синапса, после чего рецепторы устраняются с поверхности мембраны путем эндоцитоза.

Мышечная слабость наблюдается также при *синдроме Ламберта—Итона* вследствие образования антител к одному из кальциевых каналов нервных окончаний терминальной пластинки. Это обуславливает уменьшение поступления Ca^{2+} к нервному окончанию и выделение последним меньшего количества ацетилхолина.

В случае повреждения двигательных нервов развивается паралич мышц, иннервируемых этими нервами, исчезают все рефлексy, мышцы становятся атоническими (вялый паралич) и со временем атрофируются. В эксперименте такой тип двигательных расстройств обычно наблюдается после перерезки передних корешков спинномозговых нервов или периферического нерва.

Двигательные расстройства вследствие нарушения функций спинного мозга. В эксперименте нарушения функций спинного мозга можно воссоздать его перерезкой. У позвоночных это обуславливает глубокое угнетение рефлекторной активности, связанной с нервными центрами, расположенными ниже места перерезки, — *спинальный шок*. При этом развивается гиперполяризация спинальных мотонейронов. Продолжительность и тяжесть такого состояния у разных животных неодинаковы, однако они тем больше, чем выше развитие животных. У лягушек шок длится несколько минут, у собак, кошек — несколько часов, у обезьян — несколько дней, у человека — приблизительно 2 нед.

Клиническая картина шока зависит от уровня перерезки. Перерезка, выполненная ниже продолговатого мозга, обуславливает полное прекращение дыхания и резкое снижение давления крови, поскольку в таком случае жизненно важные центры полностью отделяются от эффекторных органов. Перерезка спинного мозга на уровне пятого шейного сегмента не нарушает дыхание. Это объясняется тем, что и дыхательный центр, и ядра, иннервирующие дыхательные мышцы, остаются выше места перерезки, однако не теряют связи с ними, поддерживая ее с помощью диафрагмальных нервов.

Спустя некоторое время после исчезновения признаков спинального шока рефлекторные реакции восстанавливаются и даже усиливаются. При раздражении кожи у экспериментальных животных вследствие иррадиации возбуждения в спинном мозге рефлексы теряют нормальную ограниченность и локализацию. Наблюдается иррадиация импульсов к автономным центрам, что может вызвать опорожнение мочевого пузыря и прямой кишки, изменение артериального давления (масса—рефлекс) и т. д.

Восстановление рефлексов и гиперрефлексия могут быть связаны с развитием чрезмерной денервационной чувствительности к нервным медиаторам, выделяемым спинальными нейронами. Возможно также образование дополнительных

коллатералей от имеющихся нервных клеток спинного мозга с формированием возбудимых окончаний на интер- и мотонейронах.

Двигательные расстройства вследствие нарушения функций ствола головного мозга. Для изучения двигательных расстройств, обусловленных нарушениями функций различных структур головного мозга, которые осуществляют высший двигательный контроль, чаще всего перерезают головной мозг на разных его уровнях.

После перерезки мозга между нижними и верхними бугорками покрышки среднего мозга наблюдается резкое повышение тонуса мышц-разгибателей — *децеребрационная ригидность*. Чтобы согнуть конечность в суставе, необходимо приложить значительные усилия. В определенной стадии сгибания сопротивление внезапно слабеет — это реакция удлинения. Если после реакции удлинения несколько разогнуть конечность, сопротивление сгибанию восстанавливается — реакция укорочения. Развитие децеребрационной ригидности связано с резким усилением импульсации мотонейронами. Повышение мышечного тонуса имеет рефлекторное происхождение: после перерезки задних канатиков спинного мозга мышечный тонус соответствующей конечности слабеет.

Патогенез децеребрационной ригидности очень сложный. Известно, что и тонические, и фазовые рефлексы регулируются ретикулярной формацией, в которой есть две разные по своей функции зоны. Одна из них, большая, охватывает участок от гипоталамуса до продолговатого мозга. Раздражение нейронов данной зоны усиливает тоническое сокращение скелетных мышц, что объясняется активацией γ -мотонейронов. Вторая зона занимает лишь переднемедиальную часть продолговатого мозга. Возбуждение нейронов этой зоны вызывает торможение спинномозговых рефлексов и снижение мышечного тонуса. Функция нейронов второй зоны поддерживается импульсацией от мозжечка, а также от коры головного мозга через экстрапирамидные пути. Активность первой зоны обеспечивается афферентной импульсацией от чувствительных нейронов спинного и вестибулярных ядер продолговатого мозга. Эти ядра играют важную роль в поддержании мышечного тонуса, и в случае их разрушения у подопытных животных децеребрационная ригидность мышц на соответствующей стороне резко слабеет.

После рассечения ствола головного мозга между нижними и верхними бугорками покрышки среднего мозга два из трех участков, руководящих ингибирующим центром ретикулярной формации, остаются выше места пересечения и их влияние прекращается. Влияние активирующего участка сохраняется и, поскольку активность тормозящих нейронов ретикулярной формации снижена, баланс между активирующими и тормозящими импульсами, которые влияют на γ -мотонейроны, смещается в сторону их стимуляции. Результатом этого являются усиление импульсации из нервно-мышечных веретен, активация α -мотонейронов и повышение мышечного тонуса.

Двигательные расстройства вследствие нарушения функций мозжечка. Мозжечок — это высокоорганизованный центр, который осуществляет регулирующее влияние на функцию мышц. К нему поступает поток импульсов от рецепторов мышц, суставов, сухожилий и кожи, а также от органов зрения, слуха и равновесия. От ядер мозжечка нервные волокна распространяются к гипоталамусу, красному ядру среднего мозга, вестибулярным ядрам и ретикулярной формации ствола головного мозга. Посредством этих путей мозжечок влияет на двигательные

центры, начиная от коры головного мозга и заканчивая спинномозговыми мотонейронами. Мозжечок определяет целостность двигательного акта, корректирует двигательные реакции организма, обеспечивая их точность, что особенно ярко проявляется при произвольных движениях. Основная его функция — согласование фазовых и тонических компонентов двигательного акта, силы и скорости сокращения мышц.

После поражения мозжечка у человека или удаления его у экспериментальных животных возникает ряд типичных двигательных нарушений. В первые дни после удаления мозжечка резко повышается тонус мышц, особенно разгибательных. Однако затем он, как правило, резко снижается, и развивается *атония*. Спустя длительное время атония может смениться гипертонией. Таким образом, в данном случае речь идет о нарушении мышечного тонуса, что, очевидно, обусловлено отсутствием регулирующего влияния мозжечка, в частности его передней доли, на γ -мотонейроны спинного мозга.

У животных, лишенных мозжечка, мышцы не способны к тетаническому сокращению. Это проявляется постоянным дрожанием и покачиванием туловища и конечностей животных (*астазия*). Механизм данного нарушения заключается в том, что при отсутствии мозжечка не происходит торможение проприоцептивных рефлексов и каждое мышечное сокращение возбуждает проприорецепторы, вызывая новый рефлекс.

У таких животных нарушается и координация движений (*атаксия*). Нарушение способности выполнять тонкие и точные движения у человека проявляется в функции речи; она становится монотонной, отрывистой — скандированной. Движения теряют плавность (*асинергия*), становятся неуклюжими, очень жесткими, размашистыми, что свидетельствует о нарушении взаимосвязи силы и скорости сокращения с направлением движения (*дисметрия*). Развитие атаксии и дисметрии обусловлено нарушением регулирующего влияния мозжечка на активность нейронов коры головного мозга. При этом изменяется характер импульсов, посылаемых корой по кортикоспинальным путям, вследствие чего кортикальный механизм произвольных движений не может достичь нужного объема.

Одним из характерных симптомов нарушения функции мозжечка является замедление произвольных движений вначале и резкое усиление их под конец. При попытках выполнить определенное произвольное движение возникает тремор конечностей. Теряется способность внезапно прекращать выполняемое движение, что лежит в основе *адиадохокинезии* — невозможности быстро изменять направление движения конечности на противоположное.

При удалении клочково-узелковой доли мозжечка у обезьян нарушается равновесие. В положении лежа у животного не обнаруживают никаких нарушений. Однако сидеть оно может, лишь прислонившись к стене, а стоять и вовсе не в состоянии (*абазия*). Спинальные рефлексы, рефлексы положения тела и произвольные движения при этом не нарушаются.

Еще одним характерным симптомом, возникающим после удаления мозжечка, является *астения* (легкая утомляемость).

Двигательные расстройства вследствие нарушения функций пирамидных (кортиспинальных) и экстрапирамидных путей. Пирамидная система включает в себя большие пирамидные клетки коры головного мозга, от которых отходят нервные волокна, формирующие латеральный кортикоспинальный и вентральный пути.

Волокна вентрального пути не переходят на противоположную сторону спинного мозга и оканчиваются на интернейронах, которые образуют синапсы на мотонейронах, иннервирующих мускулатуру осевого скелета и проксимальных отделов конечностей.

Волокна латерального пути (составляющие 80 % всех волокон пирамидной системы) на уровне продолговатого мозга переходят на противоположную сторону спинного мозга и оканчиваются непосредственно на α -мотонейронах, которые иннервируют мускулатуру дистальных отделов конечностей и регулируют тонкие и точные движения.

В эксперименте для того, чтобы освободить мотонейроны от влияний пирамидных клеток, проводят одно- или двустороннюю перерезку пирамидных путей. При этом у животных утрачиваются или значительно нарушаются постановочные и прыгательные рефлексy, а также царапанье, удары лапой и т. д. Односторонняя перерезка пирамидного пути у обезьян показала, что животные очень редко и как бы неохотно пользуются конечностью, которая потеряла связь с пирамидной системой. Пораженная конечность приходит в движение лишь после сильного возбуждения и выполняет простые, стереотипные движения (хождение, лазанье и др.). Нарушаются тонкие движения пальцев, животные не в состоянии взять предмет. После двусторонней перерезки пирамидных путей произвольные движения могут осуществляться только при участии экстрапирамидной системы и через несколько недель двигательные реакции у обезьяны восстанавливаются, однако все движения она выполняет очень неохотно.

При повреждении пирамидальных путей вначале возможны гипотонус и утрата рефлексов, которые вскоре сменяются гипертонусом, гиперрефлексией и появлением патологических рефлексов из-за отсутствия тормозящего влияния коры большого мозга на мотонейроны.

Экстрапирамидные пути заканчиваются в базальных ядрах коры головного мозга, красном ядре среднего мозга, клетках ретикулярной формации и, очевидно, в других подкорковых структурах. От них импульсы по многочисленным нервным путям передаются в мотонейроны продолговатого и спинного мозга. Есть основания предполагать, что все тормозящие влияния коры головного мозга на мотонейроны спинного мозга осуществляются посредством экстрапирамидной системы. Это действие распространяется как на фазовые, так и на тонические рефлексy.

К базальным ядрам относятся такие структуры, как хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар, гипоталамическое ядро (тело Льюиса) и черная субстанция. Хвостатое ядро и скорлупа образуют полосатое тело, а скорлупа и бледный шар — чечевицеобразное ядро. В базальных ядрах действуют три биохимически различные системы: дофаминергическая — между черной субстанцией и полосатым телом; внутриполосатая холинергическая система; ГАМК-эргическая система, соединяющая полосатое тело с бледным шаром и черной субстанцией.

Одной из функций бледного шара является торможение ядер экстрапирамидной системы, расположенных ниже, в частности, красного ядра среднего мозга. При повреждении бледного шара значительно повышается тонус скелетных мышц, что объясняется освобождением красного ядра от тормозящих влияний бледного шара. Поскольку через бледный шар проходят рефлекторные дуги, которые обус-

ловливают вспомогательные движения, сопровождающие двигательный акт, то при его повреждении развивается *гипокинезия* — движения становятся скованными, неуклюжими, однообразными, исчезает активность мимических мышц.

Полосатое тело посылает эфферентные импульсы преимущественно в бледный шар, регулируя и частично тормозя его функции. Этим, возможно, объясняется тот факт, что при повреждении полосатого тела возникают симптомы, противоположные наблюдаемым при поражении бледного шара. Характерны различные виды *гиперкинезии*, в частности, усиление вспомогательных движений при сложном двигательном акте. Кроме того, могут развиваться атетоз и хорей. *Атетоз* проявляется медленными червеобразными движениями, преимущественно верхних конечностей, прежде всего пальцев. При этом в сокращении одновременно принимают участие мышцы-агонисты и мышцы-антагонисты. *Хорей* характеризуется быстрыми размахистыми неритмичными движениями конечностей, головы и туловища.

Такие двигательные расстройства наблюдаются, в частности, при хорее Гентингтона, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу и симптомы которой начинают проявляться преимущественно в возрасте от 30 до 50 лет. При данной патологии повреждаются ГАМК-эргические и холинергические нейроны хвостатого ядра и скорлупы чечевицеобразного ядра.

Черная субстанция принимает участие в регуляции пластического тонуса и имеет важное значение для выполнения мелких движений пальцев рук, требующих большой точности и тонкой регуляции тонуса. При повреждении черной субстанции мышечный тонус повышается.

Дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции вызывает дрожательный паралич (болезнь Паркинсона), который развивается преимущественно у лиц пожилого возраста вследствие стойкого снижения уровня дофамина и уменьшения количества дофаминовых рецепторов в базальных ядрах. При этом возникает дисбаланс процессов возбуждения и торможения в базальных ядрах вследствие потери дофаминергического ингибирования скорлупы.

Для *паркинсонизма* характерны не только гипокинетические, но и гиперкинетические проявления двигательных нарушений. К гипокинетическим относятся акинезия (затруднение начала движения и ослабление спонтанных движений) и брадикинезия (замедление движений) на фоне повышения мышечного тонуса (ригидность мышц). Гиперкинезия сопровождается тремором конечностей и туловища, который наблюдается в состоянии покоя и исчезает во время движений, обусловленных регулярными сокращениями мышц-антагонистов.

Поскольку при паркинсонизме повышается активность бледного шара (вследствие ослабления тормозящего действия со стороны скорлупы), то разрушение путей, проводящих импульсы от бледного шара (*паллидотомия*), устраняет повышение мышечного тонуса и тремор.

Двигательные расстройства вследствие нарушения функций коры головного мозга. В эксперименте изолированное повреждение чувствительно-двигательного участка коры, а также полная декортикация животных приводят к двум основным последствиям: нарушению дифференцированных движений и повышению мышечного тонуса. У декортицированных животных повышение мышечного тонуса обусловлено экстирпацией определенного коркового поля, из которого посредством ретикулярной формации происходит торможение γ -мотонейронов.

Очень важной является проблема восстановления двигательных функций у животных с удаленными участками двигательных зон коры. После удаления всей коры головного мозга собака или кошка очень быстро восстанавливают способность прямо стоять, бегать, хотя такие нарушения, как отсутствие прыгательного и постановочного рефлексов, остаются навсегда. Двустороннее удаление участков двигательных зон коры у обезьян делает их неспособными двигаться, стоять и даже есть, они беспомощно лежат на боку.

У декортицированных животных утрачиваются приобретенные благодаря опыту условно-рефлекторные двигательные реакции.

С нарушением функций коры и других структур головного мозга связан еще один тип двигательных расстройств — *судороги*, наблюдающиеся при эпилепсии. В тонической фазе эпилептического приступа ноги больного резко разогнуты, а руки согнуты. Ригидность при этом частично напоминает децеребрационную. Затем наступает клоническая фаза, которая проявляется чередованием произвольных, прерывистых сокращений мышц конечностей с их расслаблением. Основой эпилептического приступа является чрезмерная синхронизация разрядов в нейронах коры головного мозга. Электроэнцефалограмма, сделанная во время судорожного приступа, состоит из пиковых разрядов большой амплитуды, которые ритмично идут друг за другом и быстро распространяются в коре (рис. 76). Такая патологическая синхронизация усиливает активность множества нейронов,

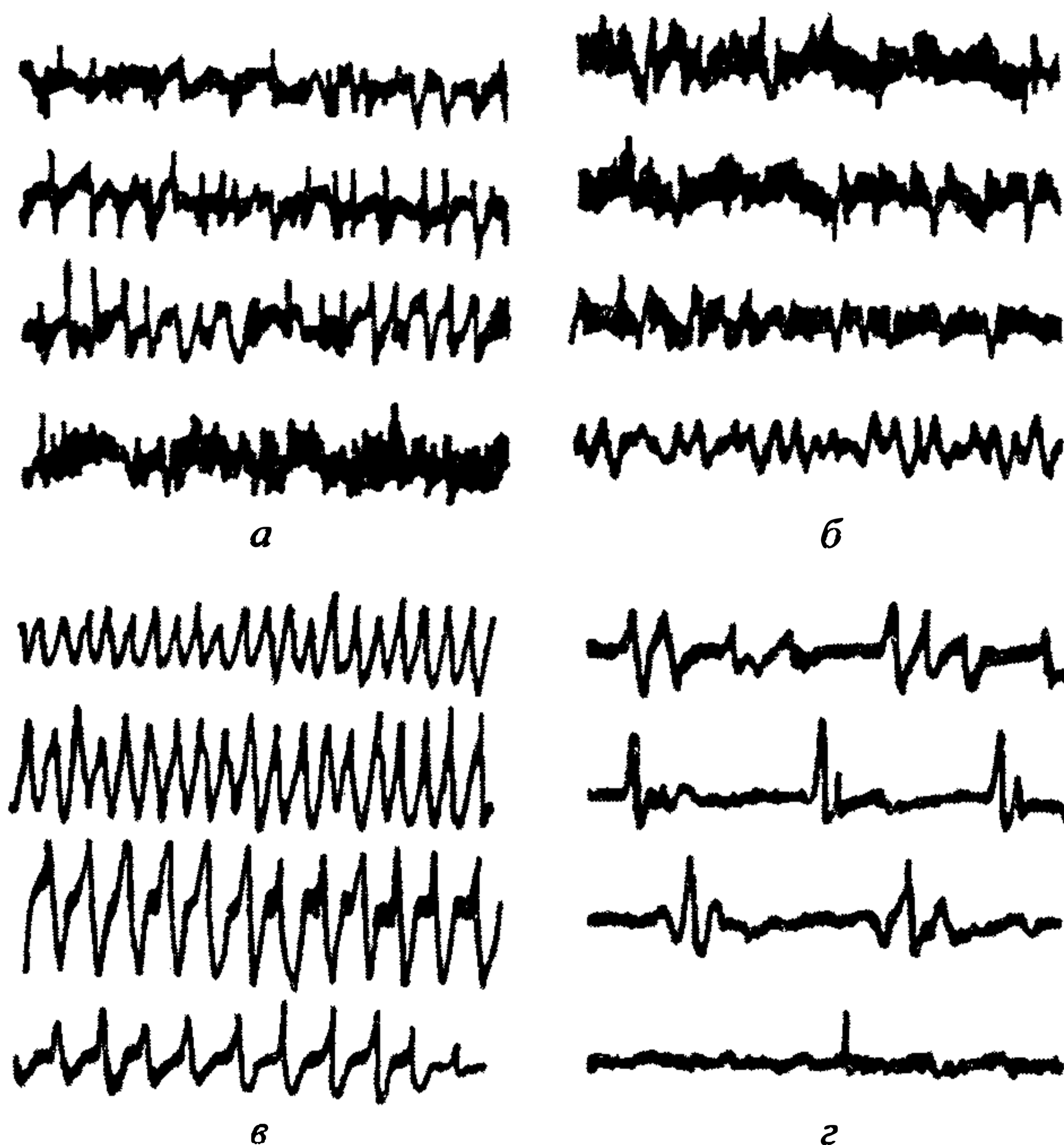


Рис. 76. Электрическая активность коркового нейрона в эпилептическом очаге (по Шмидту):

а — усиление спайчной активности с медленными волнами; *б* — повышение частоты развития спайков во время приступа; *в* — увеличение количества медленных волн; *г* — сохранение волн в клонической фазе

вследствие чего они прекращают выполнять обычные для них дифференцированные функции.

Причиной судорожных приступов могут быть опухоль либо рубцовые изменения, локализующиеся в двигательном или чувствительном участке коры. В некоторых случаях в патологической синхронизации разрядов принимает участие таламус. Известно, что неспецифические ядра таламуса в норме синхронизируют разряды клеток коры головного мозга, что и обуславливает характерный ритм электроэнцефалограммы. Очевидно, повышенная активность этих ядер, связанная с возникновением в них генераторов патологически усиленного возбуждения, может сопровождаться разрядами в коре.

В эксперименте судорожные разряды можно вызвать лекарственными средствами, непосредственно действующими на поверхность коры головного мозга. Например, стрихнин обуславливает серии разрядов большой амплитуды, свидетельствующие о том, что в их генерации синхронно участвует множество клеток. Судорожную активность можно вызвать также, раздражая кору сильным электрическим током.

НЕРВНАЯ ТРОФИКА И ДИСТРОФИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

Нервная трофика — влияние нервов на ткань, обуславливающее изменение обмена веществ в ней согласно потребностям в определенный момент. Трофическое действие нервов тесно связано с другими их функциями (чувствительной, двигательной, секреторной) и вместе с ними обеспечивает оптимальную функцию каждого органа.

Первые доказательства того, что нервы имеют трофическую функцию, получил еще в 1824 г. французский ученый Ф. Мажанди. В экспериментах с перерезкой тройничного нерва у кроликов он обнаружил образование язв в зоне чувствительной денервации (глаз; рис. 77).

В дальнейшем модель *нейрогенной язвы* многократно воспроизводилась и при перерезке других нервов, например седалищного. Трофические расстройства возникают в любом органе, если нарушается его иннервация посредством вмешательства на нервах (афферентных, эфферентных, автономных) или нервных центрах.

Медицинская практика свидетельствует также о том, что повреждение нервов (травма, воспаление) угрожает образованием язвы или другими расстройствами (отек, эрозия, некроз) в соответствующей зоне.

Биохимические, структурные и функциональные изменения в денервированных тканях. Экспериментальные исследования показывают, что патогенные влияния на периферический нерв всегда обуславливают изменения обмена ве-



Рис. 77. Опыт Ф. Мажанди (1824): трофическая язва на роговице кролика через 4 нед. после перерезки тройничного нерва (в центре роговицы — кратерообразная язва, на периферии — вросшие от лимба кровеносные сосуды)

ществ (углеводов, липидов, белков, нуклеиновых кислот и т. д.) в соответствующем органе. Эти изменения носят не только количественный, но и качественный характер. Общая тенденция изменений метаболизма заключается в том, что он приобретает эмбриональный характер, т. е. гликолитические процессы начинают преобладать над окислительными. Ослабевает мощность цикла Кребса, уменьшается выход макроэргов, снижается энергетический потенциал.

При нарушении иннервации в тканях возникают характерные морфологические изменения. Если речь идет о роговице, коже или слизистой оболочке, то в них последовательно развиваются все стадии воспаления. Как следствие, образуется язва, не имеющая тенденции к заживлению. В детальных исследованиях установлены изменения органоидов, в частности уменьшение количества митохондрий, осветление их матрикса. Очевидно, с этим связано нарушение окислительного фосфорилирования и Ca^{2+} -аккумулирующей способности митохондрий, а одновременно — и энергетических возможностей клетки. В денервированных тканях может снижаться митотическая активность.

Денервированная ткань реагирует на многие гуморальные факторы не так, как нормальная. Речь идет прежде всего о медиаторах нервной системы. В. Кеннон (1937) установил, что скелетные мышцы, лишённые в одном случае симпатических, а в другом — холинергических нервов, реагируют соответственно на адреналин и ацетилхолин сильнее, чем в норме. Так был открыт *закон денервации — повышенной чувствительности денервированных структур*. В частности, это обусловлено тем, что холинорецепторы, которые в норме сосредоточены лишь в области нервно-мышечных синапсов, после денервации появляются на всей поверхности мембраны мышечного волокна. Необычность ответа денервированных структур может заключаться не только в его усилении, но и в извращении, когда, например, вместо расслабления мышц сосудов происходит их сокращение, что может существенно отразиться на состоянии сосудов, кровообращения тканей и т. д.

Важным является вопрос о существовании специальных трофических нервов.

В свое время Ф. Мажанди высказал мнение, что кроме чувствительных, двигательных и секреторных нервов существуют еще особые трофические, которые регулируют питание ткани.

Позднее И.П. Павлов (1883) в эксперименте на животных среди нервов, идущих к сердцу, выделил такую ветвь, которая, не влияя на кровообращение, повышала силу его сокращений. Этот нерв он назвал усиливающим и признал его сугубо трофическим. Полную и гармоническую иннервацию органа, по мнению И.П. Павлова, обеспечивают три вида нервов: функциональные, сосудодвигательные (регулирующие поступление питательных веществ) и трофические (определяющие окончательную утилизацию этих веществ).

Такого же мнения придерживался и Л.А. Орбели, который вместе с А.Г. Гинецинским в 1924 г. доказал, что изолированная (без кровообращения) мышца лягушки, утомленная при длительном раздражении двигательного нерва, снова начинает сокращаться, если стимулировать симпатический нерв. Трофическая функция симпатического нерва — это влияние на метаболизм, подготовка органа к действию и адаптация его к будущей работе, которая осуществляется благодаря двигательному нерву.

В то же время А.Д. Сперанский (1935) полагал, что все нервы влияют на метаболизм тканей, нетрофических нервов нет, “нерв только потому и функциональный, что он трофический”.

Механизмы трофического влияния нервов. Нервные импульсы, приводя в действие орган (например, мышцу), одновременно изменяют обмен веществ в клетке по схеме: медиатор—активация вторичных посредников—активация генетического аппарата, ферментов. Обмен веществ в клетках изменяется также под влиянием сосудодвигательных нервов, которые расширяют или суживают сосуды и таким образом изменяют приток питательных веществ. Кроме этих двух (функционального (импульсного) и сосудистого) влияний нервной системы на обмен веществ у нервной клетки есть третье — неимпульсное, или собственно трофическое. Оно обеспечивается движением аксоплазмы как от нейрона к эффекторной клетке (ортоградно), так и в обратном направлении (ретроградно). С помощью ортоградного аксотока иннервированные клетки получают трофические вещества, продуцирующиеся нейронами, а посредством ретроградного аксотока клетки-мишени (мышечные, эпителиальные) поставляют такие вещества нейронам. Эти вещества получили название *нейротрофических факторов*, или *нейротрофинов*.

В настоящее время из различных нервных структур, клеток-сателлитов (глиальные клетки, макроциты), а также из тканей-мишеней и некоторых органов выделены отдельные нейротрофины, расшифрована их структура и изучено биологическое действие. Это фактор роста нервов и родственные с ним пептиды, такие как мозговой нейротрофический фактор, нейротрофины-3, -4, -5, -6.

Мозговой нейротрофический фактор образуется непосредственно в нейронах, транспортируется к нервным окончаниям и, выделяясь оттуда, поддерживает нормальное состояние постсинаптического нейрона.

Другие нейротрофины связываются с рецепторами нервных окончаний, попадают в нейроплазму и ретроградно перемещаются к телу нейрона, где активируют синтез веществ, необходимый для жизнедеятельности нервной клетки.

К этому семейству нейротрофинов в определенной мере относятся фактор роста эпидермиса, трансформирующие факторы роста (α и β), инсулиноподобные факторы роста I и II.

Нейротрофические факторы включают нейролейкин, цилиарный и глиальный нейротрофические факторы, тромбоцитарный фактор роста, а также кислый и основной факторы роста фибробластов. Нейротрофические свойства выявлены у субстанции P, опиоидных пептидов, атриального натрийуретического пептида. Кроме того, нейротрофическое действие оказывают гликолипиды — ганглиозиды, а также некоторые гормоны — тироксин, тестостерон, кортикотропин, инсулин.

Наиболее хорошо изучен фактор роста нервов. Он содержится в различных тканях животных и человека, но наибольшее количество его выявлено в слюнных железах самцов мышей. Этот фактор способствует эмбриональному развитию и выживанию симпатических и некоторых сенсорных нейронов, а также холинергических нейронов ЦНС, ответственных за память. Если получить антитела к фактору роста нервов и ввести их новорожденным животным, то можно вызвать почти полную деструкцию симпатических узлов (иммуносимпатэктомия).

Главными объектами действия фактора роста эпидермиса являются глиальные клетки (астроциты), лейкоциты, клетки ЦНС, которые в свою очередь продуцируют такие нейротрофические факторы, как глиальный, цилиарный и фактор роста нервов и др.

Цилиарный нейротрофический фактор создает условия для выживания моторных, сенсорных и симпатических нейронов. Нейролейкин влияет как на двигательные, так и на чувствительные нейроны и продуцируется слюнными железами, скелетными мышцами и стимулированными Т-лимфоцитами.

Экспериментальные исследования доказали, что дефицит нейротрофинов или их рецепторов может обуславливать развитие нейродегенеративных болезней. Например, дефицит мозгового нейротрофического фактора у мышей вызывает гибель периферических чувствительных нейронов и дегенеративные изменения в нейронах вестибулярных нервов. У животных с наследственным нарушением образования нейротрофина-3 наблюдается гибель механорецепторов кожи.

В патогенезе нейрогенной дистрофии определяющую роль играет нарушение синтеза и аксонального транспорта нейротрофических факторов. Однако, анализируя процесс, следует руководствоваться тем, что трофическая функция осуществляется по принципу рефлекса и нужно оценивать значение каждого его звена в развитии дистрофического процесса.

Чувствительный нерв, очевидно, играет в этом особую роль, поскольку, во-первых, прерывается передача информации в нервный центр из зоны денервации, во-вторых — поврежденный чувствительный нерв является источником патологической импульсации, в том числе и болевой, в-третьих, — из него выходят центрифугальные (центробежные) влияния на ткань. Доказано, в частности, что через чувствительные нервы из аксоплазмы в ткань поступает субстанция Р, которая влияет на метаболизм и микроциркуляцию.

О значении нервных центров в развитии дистрофии свидетельствуют опыты А.Д. Сперанского с избирательным повреждением центров гипоталамуса. Результатом этого является образование трофических язв в различных органах на периферии.

Роль эфферентных нервов в дистрофии заключается в том, что прекращается или извращается их функция (двигательная, секреторная). Прекращаются импульсная активность, синтез медиаторов (адреналина, серотонина, ацетилхолина и т. д.), изменяются синтез и аксональный транспорт нейротрофинов.

При развитии нейрогенной дистрофии в клетках нарушаются процессы транскрипции и трансляции, синтез ферментов, уменьшается выход макроэргов, обмен приобретает более упрощенный характер. Подвергаются изменениям транспортные функции мембран клеток. Орган с нарушенной иннервацией может стать источником аутоантигенов. Процесс усложняется тем, что к сугубо нейротрофическим изменениям добавляются нарушения крово- и лимфообращения (микроциркуляция) с развитием гипоксии.

Таким образом, нейрогенная дистрофия — это сложный многофакториальный процесс, который начинается с того, что нервная система перестает адекватно влиять на обмен веществ в тканях, и, как следствие, возникают сложные нарушения метаболизма, структуры и функции (схема 37).



Схема 37. Патогенез трофических нарушений при повреждении периферических (чувствительных, эфферентных, смешанных) нервов

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИЙ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

К автономной (вегетативной) нервной системе относятся ее *симпатическая* и *парасимпатическая* части. Симпатические нервы начинаются в узлах, расположенных вдоль позвоночного столба. К клеткам узлов подходят волокна от нейронов, локализующихся в грудных и поясничных сегментах спинного мозга. Центры парасимпатической части автономной нервной системы содержатся в стволе головного мозга и крестцовых сегментах спинного мозга. Отходящие от них нервы направлены к внутренним органам и образуют синапсы на узлах, расположенных возле или внутри этих органов.

Большинство внутренних органов иннервируются и симпатическими, и парасимпатическими нервами, которые противоположно влияют на них.

В центрах автономной нервной системы поддерживается постоянный уровень активности, поэтому внутренние органы непрерывно получают от них тормозящие или возбуждающие импульсы. Если орган по какой-либо причине лишается иннервации, например симпатической, все функциональные изменения в нем обусловлены преимущественным влиянием парасимпатических нервов. При парасимпатической денервации наблюдается противоположное.

В эксперименте с целью нарушения автономной иннервации того или иного органа перерезают соответствующие симпатические и парасимпатические нервы либо удаляют узлы. Кроме того, снизить активность любой части автономной нерв-

ной системы или на некоторое время полностью выключить ее можно с помощью фармакологических средств — антихолинергических (холинолитических), антиадренергических (симпатолитических).

Существует также метод “иммунологической экстирпации” симпатической части автономной нервной системы. Если иммунную сыворотку, полученную посредством иммунизации животных фактором роста нервов, который содержится в слюнных железах мышей, ввести новорожденным животным, узлы симпатического ствола прекращают развиваться и дегенерируют. У этих животных исчезают все периферические проявления активности симпатической части автономной нервной системы, они вялые и апатичные, в условиях, требующих напряжения организма (перегревание, переохлаждение, кровопотеря), обнаруживают меньшую выносливость. У них нарушается система терморегуляции, и для поддержания температуры тела на нормальном уровне необходимо повысить температуру окружающей среды. Система кровообращения при этом теряет способность приспособляться к изменениям потребностей организма в кислороде в ответ на повышение физической нагрузки. У таких животных снижается резистентность к гипоксии и другим состояниям, что в условиях стресса может привести к гибели.

Дуги автономных рефлексов замыкаются в спинном, продолговатом и среднем мозге. Повреждение этих отделов ЦНС может обусловить нарушение функций внутренних органов. Так, при спинальном шоке кроме двигательных расстройств наблюдаются резкое снижение артериального давления, нарушение терморегуляции, потоотделения, рефлекторных актов дефекации и мочеиспускания.

После повреждения *спинного мозга* на уровне последнего шейного и двух верхних грудных сегментов наблюдается сужение зрачков (миоз), глазной щели и западение глазного яблока (энофтальм).

При развитии патологических процессов в *продолговатом мозге* повреждаются нервные центры, которые возбуждают слезоотделение, секрецию слюнных, поджелудочной и желудочных желез, обуславливают сокращение желчного пузыря, желудка и тонкой кишки. Повреждаются также дыхательный и сосудодвигательный центры.

Автономная нервная система подчинена высшим центрам, расположенным в ретикулярной формации, гипоталамусе, таламусе и коре головного мозга. Они интегрируют взаимосвязь различных частей самой автономной нервной системы, а также связи автономной, соматической и эндокринной систем.

Из 48 ядер и центров, локализующихся в *ретикулярной формации ствола головного мозга*, большинство принимают участие в регуляции кровообращения, дыхания, пищеварения, экскреции и других функций. Наравне с соматическими элементами ретикулярной формации они обеспечивают автономный компонент для всех видов соматической деятельности организма. Симптомы нарушения функций ретикулярной формации разнообразны и могут касаться расстройства деятельности сердца, сосудистого тонуса, дыхания, функций пищеварительного канала и т. д.

При раздражении *гипоталамуса* наблюдаются эффекты, сходные с выявленными при стимуляции парасимпатических и симпатических нервов. С учетом этого в нем выделяют две зоны. Раздражение одной из них — динамогенной, включающей заднюю, боковую и часть промежуточного поля гипоталамуса, — обуславливает тахикардию, повышение артериального давления, мидриаз, экзофтальм, пилоэрекцию, прекращение перистальтики кишечника, гипергликемию и другие

эффекты симпатического отдела нервной системы. Раздражение второй зоны — трофогенной, к которой относятся супраоптические ядра и переднее поле гипоталамуса, — вызывает противоположные реакции, характерные для возбуждения парасимпатических нервов.

На функции гипоталамуса существенно влияют расположенные выше отделы ЦНС. После их удаления автономные реакции сохраняются, однако снижается степень их активности, утрачивается и тонкая дифференциация контроля.

Структуры лимбической системы также воздействуют на активность автономной нервной системы, что проявляется изменениями функций органов дыхания, пищеварения, кровообращения, системы регуляции величины зрачков, терморегуляции. Такие воздействия оказывают больше возбуждающее, чем тормозящее влияние на эти функции.

Мозжечок также принимает участие в контроле функций автономной нервной системы. Раздражение мозжечка влияет преимущественно на эффекты симпатической нервной системы — повышение артериального давления, расширение зрачков, восстановление сократительной способности утомленных мышц. После удаления мозжечка нарушаются регуляция кровообращения, функций пищеварительного канала.

Кора головного мозга существенным образом влияет на регуляцию автономных функций. Топографическое сходство автономных и соматических центров на уровне как чувствительной, так и двигательной зон коры обуславливает одновременную интеграцию в ней автономных и соматических функций. При электрическом раздражении моторной и премоторной областей коры наблюдаются изменения в регуляции дыхания, кровообращения, потоотделения, деятельности сальных желез, двигательной функции пищеварительного канала, мочевого пузыря.

К автономной нервной системе относится также *метасимпатическая*, или *энтерическая, нервная система*, образованная нервными клетками, которые расположены в стенке пищеварительного канала и формируют миэнтерическое (между слоями неисчерченных мышц) и подслизистое (между циркулярным слоем и слизистой оболочкой) сплетения. У человека эта система насчитывает свыше 100 млн чувствительных, двигательных и промежуточных нейронов. На деятельность энтерической системы влияют симпатические и парасимпатические нервы пищеварительного канала, но она может действовать автономно и без этих влияний, осуществляя рефлекторную регуляцию преимущественно моторной и секреторной функций пищеварительного канала. Нейроны энтерической системы образуют и выделяют большое количество нейротрансмиттеров среди которых ацетилхолин, адреналин, серотонин, АТФ, ГАМК, более 10 полипептидов, а также NO и CO.

При нарушении функций энтерической системы изменяются структура и функция отдельных участков пищеварительного канала. Примером таких нарушений является *болезнь Гиршпрунга*, которая возникает вследствие того, что во время эмбрионального развития не происходит миграция нервных клеток в определенные участки толстой кишки и образуются аганглионарные зоны, где нет нейронов энтерической системы или их количество значительно меньше. При отсутствии нервных влияний в аганглионарных зонах нарушается развитие мышечной и слизистой оболочек толстой кишки. Эти участки кишки расширены, атоничны, в них отсутствует перистальтика.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ И ИХ НАРУШЕНИЙ

Факты, имеющие принципиальное значение для понимания роли эмоций в организации поведения высших животных, получены экспериментальным путем. Прежде всего речь идет о методе раздражения электрическим током вживленных в различные отделы головного мозга электродов. Информативной оказалась также методика самораздражения, суть которой заключается в том, что подача напряжения на электроды, вживленные в мозг, осуществляется самими подопытными животными. Доказано, что в мозге есть центры, раздражение которых обуславливает удовлетворение, поскольку животные стараются много раз раздражать мозг, иногда до истощения. Однако есть и такие центры, которые животные избегают раздражать, центры “недовольства”, или точки “наказания”. Эти данные свидетельствуют о наличии тесной связи эмоциональных реакций с деятельностью определенных структур головного мозга, прежде всего гипоталамуса, лимбической системы и коры головного мозга (в частности лобной доли). Основные структуры лимбической системы и связи между ними схематически представлены на рис. 78.

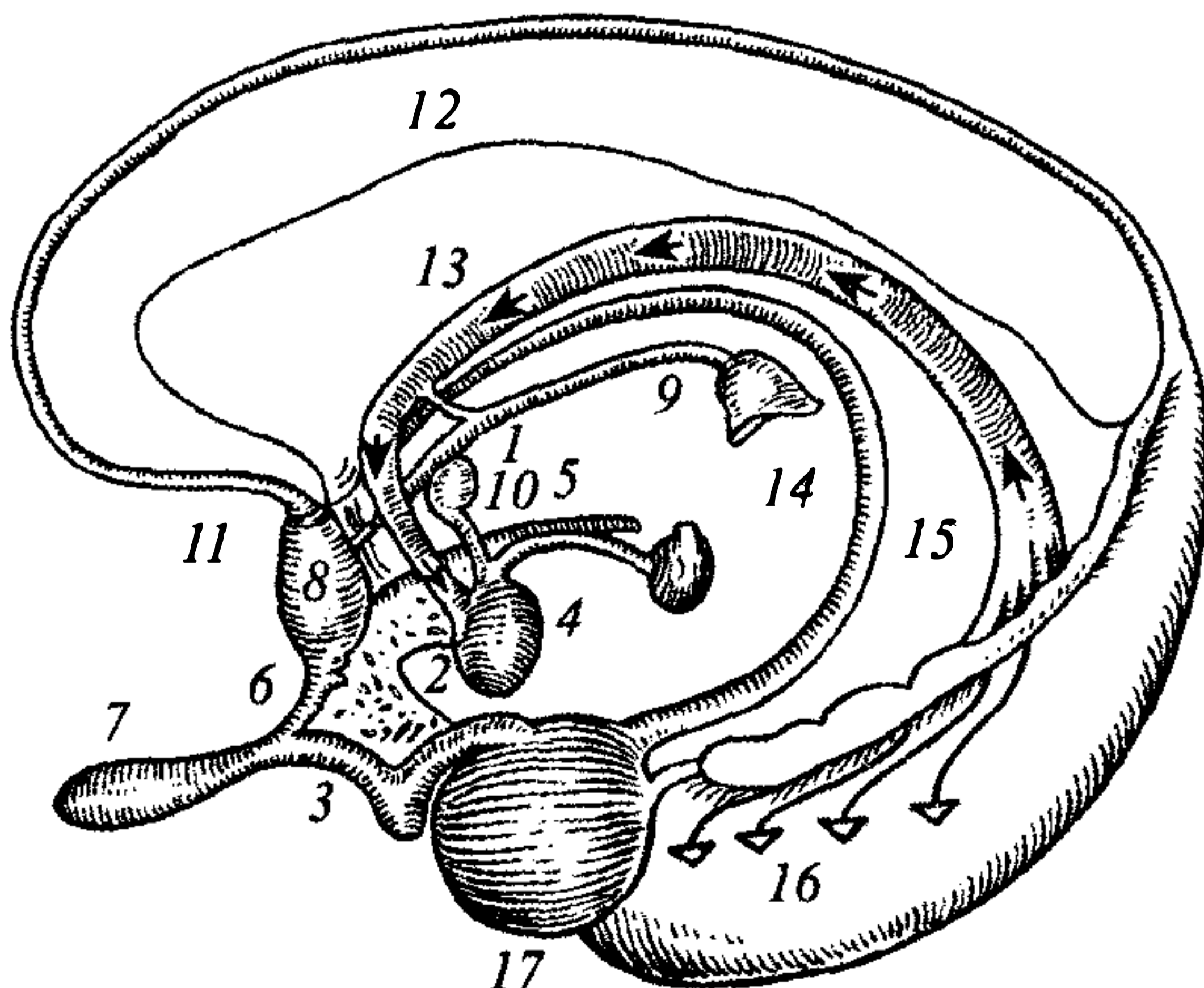
Экспериментальное повреждение или раздражение различных образований лимбической системы, гипоталамуса или новой коры приводит к нарушению таких важнейших реакций поведения, как половая, пищеварительная, защитная, и связанных с ними эмоциональных состояний.

Значительные эмоциональные нарушения наблюдаются при повреждении гипоталамуса, что обуславливает у самцов и самок потерю половой активности, нарушение пищеварительной реакции в поведении. Кошки после повреждения переднего поля гипоталамуса превращаются в диких животных, предрасположенных к реакциям агрессии. При повреждении обоих боковых полей гипоталамуса эмоциональные реакции слабеют, животные становятся вялыми.

У человека с опухолями гипоталамуса выделяют две группы эмоциональных расстройств. Первая группа — расстройства, связанные с повреждением заднего ядра, которые проявляются вялостью, снижением инициативы, потерей интереса ко всему окружающему; вторая группа — расстройства, которые вызваны повреждением переднего поля гипоталамуса и сопровождаются возбуждением, эйфорией, сексуальной расторможенностью.

Рис. 78. Структурные образования лимбической системы:

1 — переднее ядро таламуса; 2 — диагональная полоса обонятельного нерва; 3 — боковая обонятельная полоса; 4 — сосцевидное тело гипоталамуса; 5 — медиальный пучок конечного мозга; 6 — медиальная обонятельная полоса; 7 — обонятельная луковица; 8 — прозрачная оболочка; 9 — медуллярная полоса; 10 — обонятельный бугорок; 11 — лобная часть; 12 — мозолистое тело; 13 — свод; 14 — ствол головного мозга; 15 — терминальная пластинка; 16 — гиппокамп; 17 — миндалевидное тело



Различные эмоциональные расстройства возникают в результате повреждения лимбической системы. Двустороннее удаление височных долей, в том числе гиппокампа и миндалевидного тела, приводит к характерным изменениям в поведении животных (синдром Клувера—Бюси). В частности у обезьян наблюдаются выраженная гиперфагия, гиперсексуальность и существенные изменения в поведении, связанные с отсутствием реакций агрессии и страха. Разрушение миндалевидного тела приводит к изменениям внутригрупповых отношений у обезьян. Самцы, которые раньше властвовали в группе, переходят в подчиненное положение. Существуют также многочисленные данные о превращении диких животных в ручных вследствие разрушения миндалевидного тела. Электрическое раздражение этого образования и гиппокампа, наоборот, обуславливает злобность животных.

Разрушение центрально-медиальных ядер миндалевидного тела сопровождается расстройством регуляции пищеварительных поведенческих реакций — животное полностью перестает употреблять корм. Раздражение различных отделов гиппокампа приводит как к усилению, так и ослаблению пищеварительных реакций.

У крыс повреждение участка, который соответствует поясной извилине, обуславливает нарушение поведения, связанного с материнством, — самки перестают ухаживать за новорожденными и не оберегают их от опасности.

При патологии лимбической системы нарушаются и другие функции нервной системы. В норме эмоциональные механизмы принимают участие в концентрации внимания, способствуют тому, что мышление сосредоточивается на решении задач до тех пор, пока не будет достигнуто удовлетворение потребностей. Поражение поясной извилины и нарушение ее связи с корой лобной доли головного мозга вызывают у животных нарушения внимания. Кроме того, затрудняются процессы обучения, что свидетельствует о расстройстве механизмов памяти. Грубые нарушения памяти на текущие события у людей возникают после двустороннего удаления гиппокампа и миндалевидного тела.

Важную роль в формировании эмоциональных реакций играет кора лобных долей головного мозга. Об этом свидетельствуют результаты наблюдений за людьми, которым по определенным показаниям перерезали белое вещество мозга в области лобных долей (*лейкотомия*). У таких пациентов чувства теряют свежесть, силу и остроту. Они становятся беззаботными, всем удовлетворенными, ни к чему не стремятся, не ощущают угрызений совести, не испытывают чувства страха, печали, не могут проявлять сочувствие, симпатию или антипатию, ощущать ненависть, утрачивают творческие способности. Исчезают высшие эмоции и всем поведением больных руководит принцип “удовольствие—неудовольствие”.

Нервные и соматические нарушения при эмоциональном стрессе. Неврозы. Эмоции всегда сопровождаются вегетативными, эндокринными и двигательными реакциями. Данный факт объясняется тем, что любое эмоциональное возбуждение связано прежде всего с гипоталамусом. Как известно, гипоталамус — это, во-первых, высший автономный центр, который организует все автономные компоненты эмоций (изменение артериального давления, частоты сердечных сокращений, функций органов пищеварения и т. д.), во-вторых — он самостоятельно и через гипофиз управляет многими эндокринными железами, что и обуславливает возникновение эндокринного компонента эмоций (выброс кортикотропина, соматотропина, половых гормонов, кортикостероидов и др.). Сущность этих ре-

акций заключается в том, чтобы подготовить организм к будущей мышечной работе, связанной с добычей корма, бегством от врага и т. д.

В норме все эмоциональные реакции имеют определенную степень проявления, адекватную жизненной ситуации, в которой находится организм. Процессы возбуждения в эмоциональных центрах характеризуются определенной силой и продолжительностью. Они контролируются и своевременно угнетаются соответствующими тормозящими структурами. Если по каким-либо причинам наступает чрезмерное возбуждение эмоциональных центров, получившее название *эмоционального стресса*, может возникнуть стойкое нарушение функций ЦНС, которое клинически проявляется *неврозом*.

Экспериментальные способы воспроизведения эмоционального стресса и невроза были разработаны в лаборатории И.П. Павлова. Их сущность заключается в том, чтобы создать тяжелые условия для деятельности головного мозга, при которых происходит перенапряжение процессов торможения и возбуждения в нервных центрах. Перенапряжение процесса возбуждения достигается путем использования мощных раздражителей (световых, звуковых, болевых и др.), одновременного применения большого количества сильных раздражителей, длительного влияния этих раздражителей, использования необычных раздражителей.

Резкое усиление процессов возбуждения наблюдается и при моделировании невроза отчаяния, например, когда животные в процессе эксперимента лишены возможности избежать повторных ударов электрического тока.

Перенапряжения тормозящего процесса можно достичь путем выработки очень тонких и сложных условно-рефлекторных дифференцировок, применения большого количества дифференцировок в одном стереотипе. Сюда следует отнести и модель невроза ожидания, когда животные подвергается болевым влияниям (например, ударам тока) через различные интервалы времени.

Классический прием воспроизведения невроза у животных — частое и неожиданное изменение возбуждения эмоциональных центров, одним из вариантов которого является внезапная подача электрического тока в кормушку в момент подкрепления пищеварительного рефлекса. Если многократно повторять такую ситуацию, то истощаются тормозящие процессы, которые выключают работу пищеварительного центра в момент действия болевого раздражителя. Это обуславливает стойкое неуправляемое возбуждение оборонительного центра и нарушение функций ЦНС.

У животных можно спровоцировать невроз посредством одновременного влияния нескольких факторов, которые часто случаются и в жизни человека: 1) большой объем информации, которая подлежит обработке, усвоению и требует принятия решения; 2) дефицит времени, отведенного на такую работу мозга; 3) высокий уровень мотивации в достижении положительного результата.

Очень часто причиной развития эмоционального стресса является ситуация, при которой человек или животные под влиянием различных ограничительных факторов не могут удовлетворить свои главные биологические и социальные потребности. Например, выраженный эмоциональный стресс можно воссоздать, стимулируя эмоциогенные центры в условиях иммобилизации, ограничения времени на удовлетворение потребностей и т. д. В подобных ситуациях, особенно

продолжительных или часто повторяющихся, нарастает эмоциональное напряжение, которое вследствие недостаточности процессов торможения может перейти в стойкое возбуждение определенных нервных центров.

Большинство патогенных факторов, которые влияют на нервную систему и способны вызывать невроз, повреждают прежде всего функции структур, отвечающих за процессы торможения. Поэтому голодание, интоксикация, инфекция, гипоксия, ионизирующее излучение, травма головного мозга, эндокринные расстройства способствуют развитию невроза.

Невроз проявляется различными соматическими расстройствами. Функционирование неуправляемого очага в ЦНС через автономную нервную и гипоталамо-гипофизарную системы обуславливает нарушение деятельности внутренних органов и желез внутренней секреции, возникновение стойкой артериальной гипертензии, ИБС, язвенного поражения пищеварительного канала, сахарного диабета, тиреотоксикоза, нарушение менструального цикла и др.

Эмоциональный стресс может привести к нарушениям функций ЦНС, характер которых зависит от типа нервной системы, способа воспроизведения эмоционального стресса, функций эндокринных органов и других факторов. Исследования показали, что такие нарушения у экспериментальных животных протекают с преобладанием либо процессов возбуждения, либо процессов торможения. В первом случае характерны двигательное возбуждение, агрессивное поведение, потеря прежде выработанных дифференцировок и способности вырабатывать новые. Эти расстройства наблюдаются большей частью у животных с сильным типом нервной системы.

У животных со слабым типом нервной системы очень быстро истощаются процессы возбуждения и развивается торможение. Животные становятся вялыми, малоподвижными. У них угасают условные рефлексy, а в некоторых случаях исчезают безусловные — животные не принимают корм и т. д. У человека при неврозе нарушается эмоциональная сфера. Наблюдаются эмоциональная неустойчивость, быстрая смена настроения, иногда — длительные периоды угнетенного состояния. Могут возникать и необычные, неадекватные эмоциональные состояния (немотивированные страхи, плаксивость). Часто нарушаются память, сон, концентрация внимания, способность к принятию необходимого решения. Могут наблюдаться различные двигательные расстройства (заикание, гиперкинез и др.).

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ КОМЫ

Кома (от греч. *κόμα* — глубокий сон) — *экстремальное состояние, развивающееся в результате повреждения головного мозга, для которого характерны глубокое угнетение сознания, нарушение функций систем жизнеобеспечения и анализаторов.*

Основным признаком коматозного состояния является значительная степень угнетения сознания — его полная потеря. Нарушение дыхания, кровообращения, температурного гомеостаза, рефлекторно-тонические расстройства, нарушение зрачкового рефлекса, глазодвигательные расстройства относятся к последствиям церебральной недостаточности, развивающейся при коме.

Сознание — это такое состояние, при котором человек осознает, что происходит с ним и в окружающей среде, способен адекватно реагировать на внешние

стимулы. Сознание определяется двумя компонентами — состоянием *бодрствования*, т. е. степенью активации сознания, и *содержанием сознания*, т. е. познавательными функциями головного мозга, его психической деятельностью. Состояние бодрствования зависит от восходящих активирующих влияний ретикулярной формации на высшие отделы коры головного мозга. Эти генерализованные влияния проявляются десинхронизацией кортикальной электрической активности, свойственной пробуждению. Содержание сознания связано с функционированием полушарий головного мозга, определенных функциональных зон, которые взаимодействуют друг с другом и с глубинными активирующими системами. Повреждение этих отделов ЦНС (ствола головного мозга и коры больших полушарий) будет проявляться нарушениями соответствующих компонентов сознания (бодрствования и/или психической деятельности) и развитием коматозного состояния, а также сопровождаться расстройством автономных (вегетативных) функций в зависимости от того, какие отделы мозга повреждены. Для того чтобы развилась кома, повреждение коры головного мозга должно быть диффузным, двусторонним.

Длительное бессознательное состояние — признак крайне тяжелого поражения головного мозга, которое угрожает жизни больного и требует экстренного врачебного вмешательства, поскольку изменения функций головного мозга обратимы лишь в определенных пределах его структурных и метаболических нарушений.

Развитию комы могут предшествовать *прекоматозные состояния*, при которых наблюдается различная степень угнетения сознания — помрачение, оглушение (легкое, глубокое), сопор. Для *оглушения* характерны состояние торпидности, или притупление психических процессов, повышенная сонливость. *Сопор* (от лат. *sopor* — оцепенение, вялость) — это состояние глубокого сна или аналогичного ему по поведенческим реакциям состояния ареактивности с потерей произвольной и сохранением рефлексорной деятельности, координированной двигательной реакции на болевые раздражители.

Кома — это такое глубокое нарушение сознания, при котором невозможно вывести больного из бессознательного состояния никакими внешними стимулами, даже болевыми, его невозможно “разбудить”. Кома может быть различной степени тяжести — I, II, III (соответственно умеренная, глубокая, запредельная, или терминальная). Иногда выделяют еще легкую степень комы. *Запредельная кома* — эквивалент смерти мозга. *Смерть мозга* — состояние, во время которого все функции, в том числе и корковые, подкорковые, стволовые, безвозвратно утрачены. Повреждение головного мозга в таких случаях необратимо с обязательным поражением стволовых структур, что делает невозможным самостоятельное дыхание; оно поддерживается лишь искусственно. Кровообращение может сохраняться.

Коматозное состояние может заканчиваться или смертью, или развитием вегетативных состояний, при которых сохранен ритм сон—бодрствование, но полностью отсутствуют признаки познавательной деятельности, психических функций. Возможны также различные степени восстановления психической деятельности и двигательной активности, что обуславливает либо полное возвращение больного к исходному состоянию, либо наступление инвалидности.

Этиология. Причины, обуславливающие кому, могут носить генерализованный характер, вызывают диффузные, множественные мелкоочаговые или локальные повреждения.

Различают экзогенные и эндогенные этиологические факторы. Эндогенные факторы, приводящие к повреждению головного мозга, могут быть интрацеребральными и экстрацеребральными (как последствия внечерепной патологии). В зависимости от локализации патологического процесса в головном мозге их подразделяют на супратенториальные, субтенториальные, диффузные (метаболические) или множественные мелкоочаговые.

Экзогенные факторы:

- черепно-мозговая травма;
- экзогенные отравления: алкоголь, наркотические средства, седативные препараты (например, барбитураты и другие снотворные средства, транквилизаторы, бромиды), опиаты, психотропные вещества, противосудорожные препараты, метиловый спирт, этиленгликоль, хлорид аммония, паральдегид, тяжелые металлы, угарный газ, метгемоглобинообразователи;
- экзогенная (гипоксическая) гипоксия;
- дефицит витаминов — тиамина, пиридоксина, цианокобаламина, фолиевой кислоты;
- инфекция;
- физические факторы: влияние критических температур — тепловой удар, гипотермия; электрическая травма головного мозга; ионизирующее излучение.

Эндогенные факторы

А. Экстрацеребральные факторы:

- дефицит кислорода, субстратов или метаболических кофакторов;
- эндогенные интоксикации (при печеночной, почечной недостаточности — уремия и т. д.);
- патология эндокринной системы: гипофиза, щитовидной железы, надпочечников (острая и хроническая недостаточность, болезнь Иценко—Кушинга, феохромоцитома), поджелудочной и паращитовидных желез;
- другие болезни — опухоли, патология легких, поджелудочной железы (экзокринная панкреатическая энцефалопатия);
- патология водно-электролитного обмена (гипо-, гипергидратация, гипо-, гиперосмолярность);
- нарушение КОС (ацидоз, алкалоз);
- нарушение терморегуляции.

Б. Интрацеребральные факторы:

- нарушение мозгового кровообращения;
- опухоли;
- инфекции, воспалительные процессы — менингит, менингоэнцефалит;
- эпилепсия;
- первичные поражения нейронов или глии.

Патогенез. Этиологические факторы, вызывающие развитие комы, имеют общие механизмы поражения головного мозга. Это могут быть механические повреждения, нарушение функций нервных клеток и межнейронных взаимосвязей, обусловленные формированием потенциалов действия нейронов, образованием и выделением нейромедиаторов или их действием на рецепторы.

Механическое повреждение тканей головного мозга возникает в результате травмы, повышения внутричерепного давления, сдавливания вследствие появления дополнительных объемов в полости черепа, которые образуются при кровоизлияниях, опухолях, абсцессах, отеках. По локализации первичного патологического процесса в мозге относительно намета мозжечка (выше него в передней черепной ямке или ниже — в задней черепной ямке) различают *кому супратенториальную* и *субтенториальную*.

Поскольку внутричерепной объем постоянный, дополнительные объемы в полости черепа могут развиваться лишь за счет существующих структур мозга. Дополнительный объем приводит к сдавлению расположенных рядом и отдаленных участков головного мозга. Если эти патологические образования расположены супратенториально, то они обуславливают смещение (дислокацию) части мозговой ткани, выдавливание ее в отверстия, в частности в тенториальную вырезку. Вклинившаяся часть мозга смещает, сдавливает и повреждает расположенные ниже участки ствола головного мозга, ретикулярной формации. Это обуславливает нарушение его функций, в том числе и активирующих влияний ретикулярной формации на кору, что приводит к расстройству бодрствования и потере сознания, т. е. к развитию комы. Одновременно возникают неврологические симптомы соответственно поврежденным участкам мозга. Повреждение мозга усиливается в результате сосудистых расстройств, сопровождающих такие патологические процессы, и нарушения путей оттока спинномозговой жидкости. Распространенной причиной данного вида комы является кровоизлияние вследствие разрыва сосудов, аневризм. Почти четверть всех кровоизлияний сопровождается развитием коматозного состояния. Вокруг кровоизлияния возникают воспаление, отек, еще больше повышается внутричерепное давление.

Ствол головного мозга также может повреждаться в случае субтенториальной локализации патологических процессов. Различают *компрессионные повреждения*, при которых зона патологии расположена снаружи ствола мозга и сдавливает его, и *деструктивные*, если ствол головного мозга непосредственно повреждается патологическими процессами, локализующимися в его структурах. К таковым относятся местные нарушения кровообращения (ишемия, кровоизлияния), абсцессы, опухоли, травмы, демиелинизирующие процессы в стволе мозга. Однако если патологический процесс развивается постепенно (например, при медленно пролиферирующих опухолях), то кома может не возникнуть благодаря адаптационным возможностям ретикулярной формации.

Одним из важнейших видов комы является *кома в результате черепно-мозговых травм*. Повреждение головного мозга при закрытой черепно-мозговой травме обусловлено внезапным стремительным повышением давления в полости черепа, развитием ишемии и отека мозга, деполяризацией нейронов вследствие резкого выброса ацетилхолина. После травмы черепа состояние пострадавшего может ухудшаться в результате прогрессирующих сосудистых нарушений и отека мозга, вызывающих дальнейшее повышение внутричерепного давления и развитие дислокаций мозговой ткани. Наблюдается распространенное поражение капилляров. Такие изменения наиболее характерны для ретикулярной формации, ствола головного мозга. После травмы возможны внутричерепные кровоизлияния, которые также могут стать причиной развития коматозного состояния.

Большая группа этиологических факторов вызывает *нарушения метаболизма нервной ткани*, обуславливающие угнетение ее функций. Среди метаболических повреждений мозга наибольшее значение имеет *недостаточное образование АТФ*, что нарушает синтез нейромедиаторов, ухудшает работу энергозависимых ионных насосов, создание потенциалов на мембранах нервных клеток. Нарушаются генерация и передача нервных импульсов, снижается возбудимость, развивается торможение нейронов, что и обуславливает нарушение функционирования нервной системы с развитием прекоматозных состояний и комы. Недостаточное энергообразование может быть результатом *гипоксии* мозга, *дефицита субстратов* для образования энергии, в частности глюкозы, *ферментативных нарушений* синтеза АТФ.

Нервная система очень чувствительна к *гипоксии* не только вследствие недостаточного образования энергии в условиях дефицита кислорода. При дефиците кислорода в головном мозге накапливается большое количество возбуждающих аминокислот (многие из них выделяются из нервных окончаний при деполяризации и не поглощаются назад вследствие дефицита энергии), в частности глутамата, которые соединяются с NMDA-рецепторами (N-метил-D-аспартат-рецепторы). При этом открываются Ca^{2+} , Na^{+} -каналы, в результате чего в нервные клетки поступает много натрия и вместе с ним воды, а также кальций. Массивное поступление кальция связано с открытием потенциалзависимых кальциевых каналов (при деполяризации мембран из-за попадания натрия в клетки) и NMDA-потенциалнезависимых каналов. Накопление кальция обусловлено также освобождением его из внутриклеточных структур и недостаточным возвратом во внутриклеточные депо и внеклеточную среду (вследствие низкого энергообеспечения). Развивается гиперкальциевое повреждение нейронов, апоптоз клеток (см. главу XVI “Воспаление”). Кроме того, в условиях гипоксии накапливается молочная кислота, развивается как внутриклеточный, так и внеклеточный ацидоз, который усиливает повреждение нервной ткани.

Недостаток кислорода в нервной ткани возникает в результате различных видов гипоксии (гипоксической, дыхательной, гемической, циркуляторной, гистотоксической). При общей гипоксии мозговой кровоток может компенсаторно возрасти (даже в 2 раза), чтобы обеспечить доставку кислорода в мозг. Энцефалопатия развивается вследствие снижения pO_2 в артериальной крови до 2,7—4 кПа (20—30 мм рт. ст.), когда даже усиленное кровообращение не обеспечивает доставку необходимого количества кислорода. Такое существенное ограничение обеспечения головного мозга кислородом наблюдается при тяжелой сердечной недостаточности с резким уменьшением сердечного выброса (инфаркт, кардиогенный шок, аритмии, асистолия), в случае значительного и длительного снижения артериального давления. При анемии кислородтранспортная функция крови должна уменьшиться не менее чем наполовину, чтобы вызвать гипоксию мозга. Патология мозга чаще всего развивается при сочетании различных видов гипоксии, особенно при ограниченных компенсаторных возможностях со стороны церебрального кровотока. Например, инфаркт миокарда на фоне анемии и мозгового атеросклероза часто обуславливает развитие энцефалопатии даже при умеренном влиянии каждой из указанных причин.

Гипоксическое повреждение головного мозга, приводящее к развитию сопора и комы, также может возникать в результате *первичных нарушений мозгового кровообращения*. Это либо диффузные нарушения в обширных зонах коры обоих

полушарий мозга, либо локальные повреждения с локализацией в зонах, отвечающих за состояние бодрствования.

Диффузные нарушения кровоснабжения мозга вызывают церебральную гипоксию в тех случаях, когда значительно повышается сопротивление сосудов головного мозга. Это ишемические состояния, обусловленные спазмом сосудов или их системным склерозированием. Важным с этой точки зрения является поражение сосудов головного мозга при гипертонической болезни. Кроме того, причинами нарушения мозгового кровообращения могут быть тромбоз при развитии ДВС-синдрома, эмболия (жировая эмболия, тромбоэмболия из полостей сердца при эндокардите). Наблюдается множественное поражение мозговых сосудов при системной красной волчанке. Локальные повреждения в большинстве случаев проявляется ишемическим или геморрагическим инсультом. Ишемическое повреждение нейронов может возникать при снижении мозгового кровообращения ниже нормального уровня (55 мл/100 г/мин¹). Доказано, что когда мозговой кровоток составляет 20 мл/100 г/мин, нейроны утрачивают электрическую активность, тем не менее их повреждение еще может быть обратимым (*верхний ишемический порог*). При снижении кровотока до 10 мл/100 г/мин повреждение нейронов становится необратимым — они гибнут (*нижний ишемический порог*).

Чувствительность различных отделов ЦНС к гипоксии неодинакова. Первыми гибнут нейроны коры головного мозга, определенных зон гиппокампа и коры мозжечка (клетки Пуркинье). Поэтому если при хронической гипоксии развивается патология мозга, она начинается с проявлений нарушения *содержания* сознания: потери правильной оценки окружающей среды, дезориентации, спутанности сознания, развития сонливости с возможными сопором и комой. Присоединяются нарушения дыхания и другие расстройства.

Метаболическая кома также может развиваться вследствие недостатка главного субстрата энергетического метаболизма головного мозга — *глюкозы*. Гипогликемическая кома возникает при снижении концентрации глюкозы в крови до 2,5 ммоль/л и ниже (см. главу VII “Нарушение углеводного обмена”). В случае гипогликемии поражаются прежде всего полушария головного мозга.

Действие многих токсических веществ, способных в высоких дозах вызвать развитие коматозных состояний, также связано с *нарушением энергетического обмена* в ткани мозга. Так, цианиды блокируют транспорт электронов в дыхательных цепях митохондрий; опиаты угнетают дыхательный центр, обуславливая развитие гипоксии; аммоний, барбитураты при высокой концентрации блокируют митохондриальные ферментативные комплексы, угнетают центры в гипоталамусе, стволе головного мозга, продолговатом мозге, могут остановить дыхание.

Большое значение в патогенезе комы, развивающейся при различных экстрацеребральных патологических процессах, приобретают *нарушения водно-электролитного обмена*. Самые тяжелые последствия наблюдаются в том случае, если изменения осмолярности происходят быстро, поскольку не могут быть в полной мере реализованы компенсаторные механизмы мозга для поддержки нормального минерального состава и гидратации клеток. Гипоосмолярность приводит к накоплению воды в клетках головного мозга, их набуханию. Это увеличивает объем мозга, происходит его сдавление. Увеличение объема внутриклеточной воды вы-

¹В состоянии покоя мозговой кровоток составляет 55 мл/100 г/мин, т. е. 15—20 % сердечного выброса в покое, причем в сером веществе он в 3—4 раза выше, чем в белом.

зывает структурные и функциональные нарушения нервных клеток. Изменение баланса внутри- и внеклеточного натрия и калия обуславливает нарушение электрических потенциалов, возбудимости мембран. Развивается гипоосмолярная энцефалопатия вплоть до сопора и комы. Гипоосмолярность возникает, как правило, на фоне гипонатриемии, что может наблюдаться при нарушениях функций почек, избытке вазопрессина, значительной и резкой водной нагрузке (см. главу XI “Нарушение водно-электролитного обмена”). К коме может привести снижение уровня натрия в плазме крови до 95—110 ммоль/л (в норме — 135—147 ммоль/л).

Гиперосмолярность (повышение осмотического давления) также опасна для клеток головного мозга, поскольку обуславливает переход воды из клеток во внеклеточное пространство, обезвоживание клеток с нарушением их функционирования (см. главу XI “Нарушение водно-электролитного обмена”).

Повышение осмотического давления, которое может привести к развитию коматозного состояния, чаще всего возникает при гипернатриемии или значительной гипергликемии. Повышение концентрации натрия свыше 160 ммоль/л (осмолярность более 340 мосмоль/л) обуславливает снижение уровня бодрствования, сонливость, а дальнейшее увеличение до 180 ммоль/л (при осмолярности 360—380 мосмоль/л) — развитие сопора и комы. Такая концентрация натрия в крови возможна, как правило, при патологии гипоталамуса, нарушении чувства жажды и уровня вазопрессина, интенсивной потере воды с невозможностью ее адекватного пополнения.

Гиперосмолярность также может развиваться за счет других осмотически активных веществ, в частности глюкозы, что обуславливает развитие комы при сахарном диабете 2-го типа, когда уровень глюкозы может достигать 40—60 ммоль/л и выше, а осмолярность превышает 350 мосмоль/л.

В патогенезе энцефалопатий, которые приводят к развитию коматозного состояния, важное значение имеют *нарушения КОС*, развитие ацидоза или алкалоза. Однако сопор и кома чаще всего возникают лишь при тяжелом респираторном ацидозе на фоне дыхательной недостаточности, поскольку углекислый газ легко проникает через гематоэнцефалический барьер, изменяя рН мозга, что приводит к нарушению мозгового кровотока, ферментативной активности, энергетического обмена. Среди метаболических ацидозов, которые играют определенную роль в развитии коматозного состояния, наиболее значимым является ацидоз вследствие накопления кетоновых тел при сахарном диабете или голодании либо вследствие повышения уровня молочной кислоты в условиях гипоксии. Остальные варианты нарушения КОС редко сами по себе обуславливают развитие комы.

В патогенезе коматозного состояния при различных патологических процессах может наблюдаться сочетание нескольких патогенетических механизмов, повреждающих мозг. Так, механизмами развития комы при сахарном диабете являются выраженная дегидратация и гемоконцентрация, возникающие вследствие полиурии. Развивается гипоксия — в результате уменьшения ОЦК и нарушения кровообращения, снижения артериального давления, изменения свойств гемоглобина. Наблюдается ацидоз за счет накопления кетоновых тел главным образом при сахарном диабете 1-го типа (*кетонемическая кома*). Дефицит инсулина и внутриклеточный ацидоз нарушают работу ферментов и утилизацию глюкозы, что усиливает недостаток АТФ, вызванный гипоксией. Возникают изменения минерального об-

мена: при дефиците инсулина клетки теряют калий, повышается его уровень в крови, что стимулирует выделение альдостерона, который способствует выведению калия почками. Пока есть диурез, существует и опасность потери калия в возрастающих концентрациях. В некоторых случаях сахарного диабета 2-го типа определяется очень высокий уровень глюкозы в крови, и тогда к патогенезу комы добавляется значительное гиперосмолярное повреждение головного мозга.

Диабетическая *кетацидотическая кома* сопровождается нарушениями дыхания (развивается дыхание Куссмауля), сосудистым коллапсом, снижением артериального давления, ослаблением мышечного тонуса, олиго- или анурией, низким уровнем рН крови (обычно в пределах 6,8—7,3), электрокардиографическими признаками сначала гиперкалиемии, а в дальнейшем гипокалиемии.

Гиперосмолярная кома (см. главу VII “Нарушение углеводного обмена” чаще всего развивается при сахарном диабете 2-го типа, у лиц пожилого возраста, под влиянием факторов, обуславливающих выделение контринсулярных гормонов (стресс, травмы, инфекции) или дегидратацию (кровотечения, потеря воды через пищеварительный канал, ожоги). Обезвоживанию также способствует полиурия (осмотический диурез). Если невозможно обеспечить адекватное пополнение жидкости, развивается резкое обезвоживание, повышается осмотическое давление (свыше 360 мосмоль/л). Уровень глюкозы в крови повышается до 50 ммоль/л и выше и может достигать 200 ммоль/л. Присоединяются гипернатриемия и гиперхлоремия вследствие избыточного выделения альдостерона в ответ на дегидратацию и гиповолемию. Снижается артериальное давление. Нарушения гемодинамики способствуют тромбообразованию. Расстройства кровообращения могут привести к гипоксии и лактацидозу, что усугубляет поражение мозга. Кома развивается очень медленно, на протяжении нескольких суток. Смертность может достигать 60 %.

Развитию *гиперлактацидемической комы* у больных сахарным диабетом 2-го типа часто способствуют сопутствующие заболевания, сопровождающиеся гипоксией. Это может быть анемия, сердечная недостаточность, болезни легких, печени, почек, инфекционные заболевания, а также чрезмерная физическая нагрузка. Начало комы обычно острое, в течение нескольких часов. Сопровождается болью в мышцах, сердце, животе, диспепсией. Развивается дыхание Куссмауля, быстро прогрессирует недостаточность кровообращения, снижается артериальное давление. Диагноз подтверждается высоким уровнем молочной кислоты в крови. Смертность вследствие гиперлактацидемической комы может достигать 80 %.

В патогенезе печеночной энцефалопатии с развитием прекоматозных и коматозных состояний также сочетаются несколько механизмов поражения ЦНС. Прежде всего это токсическое действие аммония, содержание которого значительно увеличивается вследствие нарушения детоксикационной функции печени (см. главу XXIX “Патологическая физиология печени”). Аммоний свободно проходит через цитоплазматические и митохондриальные мембраны нервных клеток, блокирует работу ЦТК и таким образом приводит к снижению энергообеспечения головного мозга. Кроме того, есть предположения, что глутамин, образующийся при реакции аммония с α -кетоглутаратом и глутаматом, может оказывать токсическое действие на нервные клетки. Многие другие токсические вещества, которые поступают из пищеварительного канала, оказывают прямое токсическое действие на мембраны нервных клеток, изменяют работу ионных насосов, нару-

шая электрическую активность головного мозга. Важное значение имеет нарушение медиаторного обмена за счет накопления ложных нейромедиаторов. Торможение также может развиваться вследствие накопления большого количества ГАМК. Кроме действия нейротоксических веществ в патогенезе печеночной комы определенную роль играют гипогликемия, нарушение КОС, водно-электролитного обмена (задержка натрия и воды, потеря калия, поскольку при печеночной недостаточности повышается уровень альдостерона, который в нормальных условиях разрушается в печени).

В патогенезе *уремической комы*, которая может развиваться вследствие хронической почечной недостаточности, доминирующим этиологическим фактором также служит влияние на мозг большого количества токсических веществ, преимущественно конечных продуктов азотистого обмена и многих других, которые не выводятся из организма при патологии почек. Увеличению их количества способствует повреждение пищеварительного канала. Механизмы их действия на нервную систему аналогичны таковым при печеночной недостаточности, за исключением отсутствия аммония, который в здоровой печени превращается в мочевины. Значительным является влияние гипоксии, возникающей вследствие поражения миокарда, недостаточности внешнего дыхания с возможным развитием отека легких, анемии (ее степень пропорциональна азотемии) и повреждения дыхательных ферментов митохондрий. К повреждению нервных клеток приводят нарушения водно-электролитного обмена — калия, натрия, кальция, а также магния (повышение уровня магния более 2 ммоль/л способствует значительному угнетению нервной системы), ацидоз.

Общие принципы лечения. Необходимо обеспечить достаточное поступление кислорода, восстановление и поддержание функций сердечно-сосудистой системы, нормализацию водно-электролитного обмена, КОС. Лечебные мероприятия состоят в ликвидации патологических процессов в головном мозге: снижении внутричерепного давления, устранении отека, метаболической поддержке мозга. Мероприятия специфической терапии должны быть направлены на лечение болезней и экзогенных интоксикаций, послуживших причиной развития коматозного состояния, на профилактику ДВС-синдрома, инфекционных осложнений, трофических нарушений.

Предметный указатель

- Абазия 702
Абеталипопротеидемия 153
Автоматизм сердца 496
— нарушения 496—499
Агнозия 692
Агранулоцитоз
— иммунный 456
— классификация 456
— миелотоксический 456
— наследственный 457
Агрегация тромбоцитов 270
Агутисвязывающий белок 159
Адаптация 48, 423, 679
Адгезивность 343
Адгезия 270, 312
— молекул 307
— обратимая 309
Аденогипофиз
— гиперфункция 664
— гипофункция 664
Адиадохокинезии 702
Адьювант Фрейнда 490, 645
Азотемия 168, 638
Азотистый баланс
— отрицательный 164, 414
— положительный 164
Акантоцитоз 153
Аквапорины 184, 185, 575, 596, 599, 633, 634
Акромегалия 664
Алейкия
— алиментарная токсическая 457
Аллергены 353
— классификация 354
Аллергические реакции 353
— анафилактического типа 357
— замедленного типа 359
— истинные 368
— классификация 356
— ложные 368
— механизмы формирования 364
— перекрестные 370
— стадии 355
— — биохимическая 361
— — иммунологическая 355
— — патофизиологическая 364
— — патохимическая 361
— стимулирующие 360
— тормозящие 360
Аллергия 353
— предотвращение 370
— этиология 353
Алкалоз 173
— газовый 173
— декомпенсированный 173
— компенсированный 173
— негазовый 173, 175
— — выделительный 176
— — экзогенный 176
Алкаптонурия 166
Аллоантигены 361
Альбинизм 167
Альтерация 289
— вторичная 291
— первичная 291
Амавротическая идиотия 163
Амилин 150
Амилоидоз 126, 150, 304, 351
— старческий 114
Аминоацидемия 165
Аминоацидурия 165
— ренальная 634
Аммиогенез 168
— почечный 179
— усиление 180
Аморфосинтез 692
Аналгезия 691
Анальфапротеинемия 154
Анаплазия 387
— антигенная 389
— биохимическая 387
— клеточная 391
— тканевая 391
— физико-химическая 389
— функциональная 391
Анафилаксия
— местная 357

- общая 357
- Анафилактические реакции 357
- Ангиогемофилия 471
- Ангиопатия диабетическая 148, 151
- Ангиоспазм 262
- Ангиотензин II 263, 397, 515, 525—530, 631
- Ангиотрофоневроз 192
- Анемия
 - апластическая 444, 449
 - арегенераторная 438, 450
 - гемодилуционная 438
 - гемолитическая 438, 440
 - – иммунная 441
 - – механическая 440
 - – микросфероцитарная 442
 - – наследственная 440, 442, 444
 - – острая 438, 439
 - – приобретенная 440—442, 444
 - – токсическая 440
 - – хроническая 438
 - – экзоэритроцитарная 440
 - – эндоэритроцитарная 440
 - гипохромная 438
 - дисрегуляторная 444, 449
 - железodefицитная 444
 - железорезфрактерная 448
 - истинная 438
 - Кули 443
 - ложная 438
 - мегалобластическая 438, 446
 - – В₁₂-дефицитная 446—448
 - – фолиеводефицитная 446
 - метапластическая 450
 - миелофтизическая 450
 - пернициозная 242
 - постгеморрагическая 438
 - регенераторная 438
 - серповидно-клеточная 443
 - сидероахрестическая 448
 - сидеробластическая 448
 - Фанкони 449
 - эритробластическая 438
- Анестезия 691
- Анизохромия 435
- Анизоцитоз 435
- Аномалия лейкоцитов пельгеровская 452
- Анорексия 411, 584, 643, 671
- Антигены 326, 329, 353—355, 359
 - демаскировка 366
 - ксеногенные 361
 - маркерные клеток CD 326
 - неполные 326
 - полные 326
- Антигипоксанты 428
- Антиоксидантные системы 66, 82, 316
- Антиоксиданты 119, 316, 429
- Антиретикулярная цитотоксическая сыворотка (АЦС) 358
- Анурия 637, 641
 - рефлекторная 665
- Апноэ 563
- Апоптоз клеток 128, 292, 398
 - нарушения в опухолевых клетках 398
- APUD-система 263, 603, 651
- Арахидоновые производные (эйкозаноиды) 233, 248, 299
- Аритмия 496
 - дыхательная 497
 - мерцательная 502
- Аркуатное ядро 159
- Артериальная гипертензия 518
- Асинергия 702
- Астазия 702
- Астения 702
- Асфиксия 578
- Асцит 627
- Атаксия 702
- Ателектаз легких
 - компрессионный 571
 - обтурационный 571
- Атеросклероз 506
 - теории патогенеза 514—518
 - факторы риска 508—514
 - экспериментальные модели 507
- Атетоз 704
- Атония 702
- Атриальный (предсердный) натрийуретический пептид 186, 258, 521, 652
- Аутоантигены 354, 366
- Аутоинтоксикация кишечная 602
- Аутофагия 128, 130
- Ахалазия
- Ахилия 590
- Ахлоргидрия 589
- Ахолия 596, 625
- Ацетилхолин 253, 256
- Ацидоз 173
 - газовый 173
 - декомпенсированный 173
 - компенсированный 173
 - негазовый 173, 175
 - – выделительный 175
 - – – канальцевый 175
 - – – ренальный азотемический 175
 - – – метаболический 147, 175
 - – – кетоацидемический 175
 - – – лактацидемический 175
 - – – экзогенный 175

- Базофилия 453
 Баротравма 57
 Белки
 – катионные 298, 300
 – острой фазы 303, 373
 – теплового шока 126
 – пути разрушения 127
 Бери-бери 237
 Билирубин 617
 – конъюгированный с глюкуроновой кислотой прямой 618
 – неконъюгированный непрямой 618
 – свободный 618
 – связанный с альбуминами непрямой 618
 Билирубинурия 624
 Биологический возраст человека 115
 Биологические барьеры
 – внешние 324
 – внутренние 355, 367
 – гематоэнцефалические 685
 – гистогематические 355, 367
 Биологически активные вещества (БАВ) 257, 258, 291, 297-304, 315, 361
 – механизмы дезактивации 363
 Бластный криз 466
 Бластопатия 102, 104
 Блокада
 – альвеолокапиллярная 573
 – сердца
 – – внутрижелудочковая 499
 – – внутрипредсердная 499
 – – предсердно-желудочковая 499
 – – – неполная 499
 – – – полная 450
 Болезнь(и) 30—33
 – адаптации 681
 – Аддисона—Бирмера 242
 – Аддисона (бронзовая) 367, 673
 – Альдера 342
 – Альцгеймера 126, 209, 587
 – аутоаллергические 366
 – аутоиммунные 366
 – Базедова—Грейвса 360
 – Барракера—Симонса 161
 – бери-бери 237
 – Вакеза 437
 – Вальденстрема 462
 – варикозная 261
 – Верльгофа 469
 – Виллебранда 471
 – Вильсона—Коновалова 210
 – Вискотта—Олдрича 464, 469, 484
 – Вольмана 163
 – врожденные 79
 – гемолитическая новорожденных 442, 461
 – генетически детерминированные 79, 80
 – Герса 137
 – Герстманна—Штраусслера—Шейнкера 350
 – гиалиновых мембран 571
 – гипергические 51
 – гиперергические 51
 – Гирке 85, 137
 – Гиршпрунга 712
 – Гоше 163
 – Грейвса 360
 – Дауна 90, 484
 – Имерслунда—Гресбека 242
 – иммунодефицитные 331—337
 – Иценко—Кушинга 137, 653, 665, 673
 – Кальмана 653
 – Кашина—Бека 587
 – кератоз Дарье 245
 – комбинированные иммунодефицитные 335—337
 – Конна 674
 – Крейтцфельдта—Якоба 126, 350
 – Крона 599
 – лимфопролиферативные 462
 – лучевая
 – – острая, формы 67
 – – – кишечная 68
 – – – костномозговая 67
 – – – периоды 67
 – – – церебральная 68
 – – хроническая 68
 – Маркиава—Микели 441
 – Менкеса 209
 – миелолиферативные 462
 – Минковского—Шоффара 80, 85
 – “митохондриальные” 85, 88
 – молекулярно-генетические 84
 – накопления 85, 127, 137, 163
 – наследственные 79, 84
 – – витаминзависимые 86
 – – экспериментальное моделирование 94
 – нейроэндокринные 666
 – Ниманна—Пика 163
 – ожоговая 56
 – определение 30
 – основные периоды 34
 – – выраженных проявлений 35
 – – завершение 35
 – – исход 35
 – – латентный 35
 – – продромальный 35
 – Паркинсона 209, 575, 704
 – принципы классификации 32
 – прионовые 350
 – Рандю—Ослера—Вебера
 – Реклингхаузена 88, 587
 – сердца ишемическая 490

- Симмондса 664
- сцепленные с половой хромосомой 88
- сывороточная 359
- тромбоэмболическая 474
- условия возникновения 43
- философское обобщение 31
- Форбса 137
- Ходжкина 463
- хромосомные 89
- Шенляйна—Геноха 471
- Шюллера—Христиана 163
- эндокринные 652
- механизмы 656—662
- Боль** 692
 - висцеральная 693
 - значение для организма 698
 - иррадиированная 696
 - отраженная 696
 - фантомная 696
- Брадикардия** 497
- Брадипноэ** 561
- Бронхиальная астма** 358, 567
- Булимия** 584

- Вазопатия геморрагическая**
 - классификация 471
 - патогенез 471
 - этиология 471
- Вентиляционно-перфузионное соотношение в легких**
 - нарушения 575
- Вентиляция альвеолярная** 559
- Вещества пирогенные** 371
- “Взрыв респираторный”** 293
- Вирилизация** 675
- Вироциты** 461
- Вирулентность** 343
- Вирусы опухолеобразующие** 386, 395
 - роль в онкогенезе 400—402
- Витамины** 231
 - источники поступления 232
 - классификация и свойства 227
 - недостаточность 234—237
 - биотина (витамин Н) 243
 - витамина С 242
 - витамина D 245
 - витамина Е (токоферолы) 247
 - витамина F 248
 - витамина К 249
 - витамина РР 238
 - кобаламина (витамин В₁₂) 241
 - пиридоксина (витамин В₆) 239
 - ретинола (витамин А) 244
 - рибофлавина (витамин В₂) 238
 - рутина (витамин Р) 244
 - тиамина (витамин В₁) 237
 - фолиевой кислоты (витамин В₉) 240
- Внутрисосудистое свертывание крови**
 - диссеминированное 475
- Внутриутробного развития нарушения**
 - классификация 102
 - причины 102, 103
- Воспаление** 286
 - значение для организма 286, 322
 - классификация 320
 - альтеративное 321
 - гипергическое 320
 - нормергическое 320
 - острое 321
 - продуктивное 321
 - пролиферативное 321
 - хроническое 321
 - экссудативное 321
 - геморрагическое 321
 - гнойное 321
 - катаральное 321
 - серозное 321
 - смешанное 321
 - фибринозное 321
 - клетки воспаления 294
 - медиаторы воспаления 297
 - влияние на
 - гипоталамус 303
 - печень 303
 - гуморальные 297, 299, 302
 - клеточные 297, 298, 300, 301
 - провоспалительные 297—304
 - противовоспалительные 315—317
 - местные признаки воспаления 286
 - общие признаки воспаления 286
 - патогенез 289—320
 - стадии 289
 - экспериментальные модели воспаления 287
- Выздоровление** 35
 - механизмы 35, 36
 - неполное 35
 - полное 35

- Галактоземия** 137
- Гаметопатия** 102
- Гаптены** 326, 353, 367
- Гастрин** 592, 603
- Гейденгайна закон** 575
- Гематокритное число** 431
- Гематурия**
 - внепочечная 632
 - почечная клубочковая 632, 647
- Гемералопия** 244
- Гемобластоз** 461
 - классификация 461

- Гемоглобинемия 443
 Гемоглобинопатия 440
 — наследственная 442
 Гемоглобинурия 443
 — маршевая 441
 — пароксизмальная ночная 441
 Гемолиз
 — внутриклеточный 442
 — внутрисосудистый 442
 — иммунный комплементзависимый 441
 — механический 441
 — окислительный 441
 Гемостаз
 — коагуляционный 468
 — нарушения 468—476
 — сосудисто-тромбоцитарный 270, 468
 Генетическое обследование 91—95
 — значение 91
 Гепатоз жировой 612
 Гериатрия 107
 Геринга—Брайера рефлекс 578, 580
 Гермафродитизм ложный 676
 Геронтология 107
 Гетероаллергия 368
 Гетероантигены 361
 Гибернация миокарда 491
 Гигантизм гипофизарный 664
 Гиперазотемия 168
 — продукционная 168, 612
 — ретенционная 168, 631, 638
 Гипералгезия 694
 Гиперальдостеронизм
 — вторичный 193, 616, 674
 — первичный 194, 674
 Гипераминоацидемия 612
 Гипераммониемия 612, 616
 Гипербилирубинемия 620, 622
 — шунтовая 620
 Гипервентиляция 173, 177, 421, 560, 616
 Гипервитаминозы 249
 Гиперволемия 189, 431
 — нормоцитемическая 431
 — олигоцитемическая 431
 — полицитемическая 431
 Гипергаммаглобулинемия моноклональная 169
 Гипергидратация
 — гиперосмолярная 188
 — гипоосмолярная 188
 — изоосмолярная 188
 Гипергия 51
 Гипергликемия 138
 Гипергомоцистеинемия 239, 241, 513
 Гиперемия
 — артериальная 255
 — — нейрогенная нейропаралитического типа 257
 — — нейрогенная нейротонического типа 256
 — — патологическая 256
 — — физиологическая 255
 — — — рабочая 255
 — — — реактивная 255
 — венозная 260
 Гиперергия 51
 Гиперестезия 691
 Гиперинсулинизм 160
 Гиперкалиемия 181, 195
 Гиперкетонемия 147, 155, 175, 414, 612
 Гиперкинез 590
 Гиперкинезия 704
 Гиперкоагуляция 475
 Гиперкортицизм 156, 673
 Гиперлипемия
 — алиментарная 153
 — ретенционная 153
 — транспортная 153
 Гиперлипопротеидемия 153
 — классификация 511
 Гипермагниемия 196
 Гипероксия 58
 Гиперорексия 584
 Гиперосмолярность 184
 Гиперпаратиреоз 671
 Гиперпноэ 562
 Гиперпролактинемия 665
 Гиперпротеинемия 168
 Гиперсаливация 586
 Гиперсиалоаденизм 587
 Гипертензия
 — артериальная 518
 — — вторичная 518
 — — идиопатическая 518
 — — первичная 518
 — — экспериментальные модели
 — — — минералокортикоидная 519
 — — — реноваскулярная 520
 — — — ренопривная 520
 — — — рефлексогенная 520
 — — — солевая 521
 — — — центрально-ишемическая 519
 — — эссенциальная 518
 — легочная 530
 — портальная 626
 — — внутрипеченочная 627
 — — надпеченочная 627
 — — подпеченочная 627
 — — смешанная 627
 Гипертермия 55, 381
 — злокачественная 381
 — эндогенная 381

- Гипертрофия миокарда 483—485
Гиперурикемия 169
– вторичная 170
– первичная 169
Гиперхлоргидрия 589
Гиперхолестеринемия 509, 517, 612, 676
Гиперхолия 621
Гиперхромия 435
Гиперчувствительность замедленного типа 359
Гипестезия 691
Гипоадренкортицизм хронический 673
Гипобария 57
Гипобеталиппротеидемия 154
Гиповентиляция 560, 561
– альвеолярная 559
Гиповолемиа 188
– нормоцитемическая 431
– олигоцитемическая 431
– полицитемическая 431
Гипогаммаглобулинемия
– Брутона 333
– транзиторная 333
– физиологическая 333
Гипогидратация 186
Гипогликемия 139, 611, 616, 667, 672
Гипогонадизм 664, 676
– возрастной 677
Гипокалиемиа 195
Гипокальциемиа 198
Гипокапния 176, 575, 576
Гипокинез 591
Гипокинезия 704
Гипокоагуляция 468
Гипоксемия 575, 567
Гипоксия
– гемическая 419
– гипоксическая 419
– дыхательная 419
– классификация 419
– миокарда 490
– патологические нарушения 425
– тканевая 420
– циркуляторная 420
Гипоосмолярность 184
Гипопаратиреоз 670
– ложный 670
– хронический 671
Гипоплазия вилочковой железы 333
Гипопротеинемия 168
Гипосаливация 578
Гипосидеремия 445
Гипостенурия 636
Гипотензия артериальная
– вторичная 532
– патологическая острая 532
– патологическая хроническая 532
– первичная 532
– симптоматическая хроническая 532
Гипотермия 54
Гипотиреоз 667
Гипотрансферринемия 445
Гипохлоргидрия 589
Гипохолестеринемия 612
Гипохолия 624
Гипохромия 435
Гликогеноз(ы) 137, 139
– наследственные 137
– типа I 137
– типа III 137
– типа VI 137
Гликозаминогликаны 582, 631
Гломерулонефрит 644
– острый 645
– – иммунокомплексный 646
– – нефротоксический 646
– – патогенез 645
– хронический 647
– – фазы 647
– – формы 647
– экспериментальные модели 645
Глоссит Гунтера 447
Глюкагоноподобный пептид 1 типа 159, 583
Глюкозурия
– диабетическая 139
– наследственная 139
– почечная 139
Гнотобионты 602
Голодание 410
– абсолютное 410
– белковое 417
– жировое 417
– неполное 410, 416
– патологическое 410
– полное 410, 411
– – основные проявления 412
– – периоды 411
– – полное без воды 416
– – причины 411
– – условия 411
– физиологическое 410
– частичное 410, 417
Гомеостаз 29, 51, 182
Гомойотермия 375
Гормоноиды 651
Гормоны 650
– адаптивные 680
– антагонисты 655
– регуляция секреции 654, 656—658
– синергисты 655

- синтез и секреция 658
- Гранулоциты
 - базофильные 295, 296, 324
 - дегрануляция 357
 - эозинофильные 295, 297, 324, 345, 346
- Грелин 159, 583
- Дегенерация нерва 687
- Дегидратация 186
 - гиперосмолярная 187
 - гипоосмолярная 187
 - изоосмолярная 188
- Действие
 - атмосферного давления
 - – повышенного 56
 - – пониженного 57
 - инфекционных факторов 342
 - ионизирующего излучения 59
 - температуры
 - – высокой 55
 - – низкой 54
 - факторов космического полета 70
 - химических факторов 71
- Декарбоксилирования нарушения 165
- Делеция 82
- Десатурация 59
- Десенсибилизация
 - специфическая по методу Безредки 370
- Детерминизм 39
- “Детренированное сердце” 495
- Дефензины 298
- Дефибриляция электрическая 502
- Дефицит пульса 502
- Диабет
 - несахарный 187, 635, 665
 - – нейроэндокринная форма 665
 - – нефрогенный 635
 - сахарный 141
 - – вторичный 142
 - – – стероидный
 - – – первичный 141
 - – – – классификация 141
 - – – – гестационный 142
 - – – – MODY 150
 - – – – 1-го типа 141, 143–148, 151
 - – – – – патогенез 144–148
 - – – – – этиология 143
 - – – – 2-го типа 141, 148–151
 - – – – – осложнения 151
 - – экспериментальный 142–143
 - – – – этиология и патогенез 148–151
 - Диатез 100
 - астенический 101
 - лимфатико-гипопластический 101
 - нервно-артритический 101
 - экссудативно-катаральный 100
 - Дизергия 51
 - Дилатация
 - сердца миогенная 485
 - тоногенная 480
 - Дисбактериоз 602
 - Дискинезия желчевыводящих путей 619
 - Дискразия 44, 97
 - Дисметрия 702
 - Диспноэ 579
 - Диспротеинемия 168
 - Дистресс 681
 - Дистрофия
 - адипозогенитальная 666
 - алиментарная 417
 - жировая 154
 - нейрогенная
 - – патогенез 709
 - Дисфагия 587
 - Дисхолия 625
 - Диурез осмотический 146
 - Диффузия
 - газов в легких — нарушение 573–575
 - Диффузная нейроэндокринная система (APUD) 263, 603, 651
 - Доминанта 47
 - Дыхание
 - апнейстическое 565
 - Биота 565
 - вагусное 561
 - внешнее 559
 - гаспинг 565
 - изменение показателей 571
 - Куссмауля 562
 - периодическое 564
 - стенотическое 561
 - Чейна—Стокса 564
 - шадящее 562
 - Евнухоидизм 676
 - Желтуха 619
 - абсорбционная 622
 - премикфосомная 621
 - гемолитическая 620
 - гепатоцеллюлярная 620, 623
 - конъюгационная 622
 - механическая 620
 - печеночная 620, 621
 - постпеченочная 620, 624
 - предпеченочная 620
 - транспортная 620
 - холестатическая 620, 623
 - шунтовая 620
 - экскреционная постмикфосомная 621, 623

- энзимопатическая 620
- ядерная 621, 623
- Желудочного сока
 - гиперсекреция 589
 - гипосекреция 589
- Жировая инфильтрация 154, 414
 - алипотропная 154
 - печени 154, 414
- Закон градиента сердца 496
- Закон денервации 707
- Здоровье
 - определение 30
- Зоб
 - диффузный токсический 360, 669
 - эндемический 224, 668
- Идиопатический гирсутизм 360
- Изжога 591
- Изволемиа 629
- Изогидрия 629
- Изоиония 629
- Изоосмия 629
- Изостенурия 636
- Иммортализация клона клетки 398
- Иммунитет 324
- Иммунная агрессия матери против плода 103
- Иммунная система
 - гиперфункция 330
 - гипофункция 330
 - – экспериментальные модели 330
 - дисфункция 330
 - – последствия 337, 339
 - нарушения
 - – органогенеза 333, 337
 - – регуляции 110, 338
 - – функции 110, 337—339
- Иммунные реакции против трансплантата 360
- Иммуноглобулины
 - строение 328
 - особенности 328
- Иммунодепрессивные состояния 337
- Иммунодефициты 331
- Иммунокомплексные реакции 335
- Инвазивность 343
- Индекс желчи
 - лецитинохолестериновый 626
 - холатохолестериновый 626
- Индекс массы тела 157
- Индекс ядерного сдвига 460
- Интегрины 308
- Интерлейкин-1 295, 309, 315, 345, 541, 543
- Интерлейкины 299, 301, 315, 327, 343, 346, 366, 543
- Интерфероны 299, 301, 312, 324
- Интоксикация 74, 513
 - острая 74
 - легкая 74
 - периоды 74
 - подострая 74
 - средней тяжести 74
 - тяжелая 74
 - хроническая 74
- Инфантилизм гипофизарный 664
- Инфаркт миокарда 491
 - патогенетические варианты развития 492
 - последствия 494, 495
 - факторы риска 492
 - экспериментальные модели 492
- Инфекционный процесс 342
 - системные проявления 351
- Инфекция(и)
 - бактериальная 347
 - вирусная 349
 - грибковая 347
 - медленная 351
 - паразитическая 345
 - прионовые 350
 - протозойная 345
 - риккетсиозная 347
 - хламидийная 347
- Ирритантные рецепторы 562, 580
- Ишемический порог
 - верхний 721
 - нижний 721
- Ишемия
 - ангиоспастическая 262
 - изменения в тканях 265
 - компрессионная 262
 - обтурационная 262
- Ионизирующее излучение
 - патогенез 61
 - этиология 59
- Ионограмма Гембла 174
- Ионообмен 172, 178
- Калликреин 299, 302
- Кальцитонин 651, 670
- Каналопатии 121
- Капсаициновые рецепторы 694
- Кариес зубов 584
- Кариорексис 446, 458
- Карликовость гипофизарная 664
- Катехоламины 136, 482, 495, 503, 524, 526, 530, 537
- Каузалгия 696
- Кахексин 159, 162, 406, 412
- Кахексия 162, 391
 - гипофизарная 664
 - паратиреопривная 671

- раковая 163, 391, 406
- сердечная 488
- тиреопривная 667
- экзогенная 162
- эндогенная 162
- Квашиоркор 418
- Кейлоны 318
- Кератомалация 245
- Кетоацидоз
 - патологический 155
 - физиологический 155
- Кетоз диабетический 146, 175
- Кетонурия 146
- Кинины 299, 302
- Кислотно-основного состояния нарушения 171
 - механизмы компенсации 171, 177–181
 - механизмы нарушений 176
 - этиология и формы нарушений 173–176
- Клетки
 - Березовского—Рида—Штернберга 463
 - воспаления 294–296
 - гибель
 - – интерфазная 64
 - – митотическая 63
 - – при воспалении 291-294
 - – репродуктивная 63
 - – типы 128
 - дендритные 294
 - диффузной нейроэндокринной системы (APUD) 605
 - киллеры 326, 327
 - митотические 111
 - – старение 112
 - нарушение функций 120
 - необратимо постмитотические 112
 - – старение 113
 - обратимо постмитотические 112
 - – старение 113
 - патологической регенерации эритроцитов 436
 - размножение в культуре 112
 - тучные 295, 296
 - физиологической регенерации эритроцитов 436
- Климакс 677
- Коагулопатия
 - классификация 472
 - патогенез 473
 - потребления 476
 - этиология 472
- Когорта 107
 - фазы 107
- Коканцерогенез 393
- Коллапс
 - ангиогипотонический 556
 - вазодилатационный 556
 - гиповолемический 555
 - кардиогенный 556
 - ортостатический 558
- Кома 716
 - гипергликемическая 151
 - гиперкетонемическая 147, 723
 - гиперлактацидемическая 723
 - гиперосмолярная 151
 - гипогликемическая 139
 - диабетическая 147, 151
 - патогенез 718–724
 - печеночная
 - – паренхиматозная 615
 - – печеночно-клеточная 615
 - – портокавальная 615
 - – смешанная 615
 - – шунтовая 615
 - субтенториальная 719
 - супратенториальная 719
 - уремическая 638, 724
 - факторы
 - – интрацеребральные 718
 - – экзогенные 718
 - – экстрацеребральные 718
 - – эндогенные 718
- Комбинированные иммунодефициты 335
- Компартменты 184
- Компенсаторная гиперфункция сердца
 - стадии 486
- Компенсация 49
- Комплемент 300, 302, 340
- Кона поры 571
- Кондиционализм 40
- Конституционализм 41, 96
- Конституциональные типы
 - апоплексический 97
 - астенический 98, 99
 - атлетический 98
 - гиперстенический 98
 - гипостенический 98
 - дыхательный 97
 - классификация 97
 - липоматозный 99
 - мозговой 97
 - мышечный 97
 - нормостенический 98
 - пастозный 99
 - пикнический 98
 - пищеварительный 97
 - сильный медленный уравновешенный 99
 - сильный подвижный неуравновешенный 99
 - сильный подвижный уравновешенный 99
 - слабый 99

- умственный 99
- фиброзный 99
- фтизический 97
- художественный 99
- Конституция 96
- роль в патологии 97
- Конформация 350
- Концепция
- аддитивно-полигенного наследования с пороговым эффектом 89
- Кортиковисцеральных связей нарушение 47
- Кортикотропин 651, 658, 673
- Кразис 44
- Crash-синдром 553
- патогенез 554
- Кретинизм 668
- Крипторхизм 664, 666, 676
- Критические периоды 102
- Кровеносное русло микроциркуляторное 252
- Кровопотеря 432
- механизмы компенсации 433
- стадии 433
- Ксенобиотики 71, 361, 614
- биотрансформация 77, 614
- Ксеростомия 587
- Ксерофтальмия 245

- Лаброциты 295
- Легочная гипертензия 530
- Лейкемический провал 466
- Лейкемоидная реакция 460
- Лейкоз 461
- острый 462
- стадии патогенеза 465
- хронический 462
- формы 462
- Лейкопения 455
- классификация 455
- патогенез 456
- этиология 455
- Лейкопоз
- нарушение 451
- – парциальное 451
- – тотальное 451
- угнетение 452
- усиление 451
- – опухолевого происхождения 452
- – реактивного характера 451
- Лейкотриены 231, 299, 301, 306, 567
- Лейкоцитарной формулы изменения 454
- Лейкоцитоз 453
- абсолютный 453
- истинный 453
- классификация 453
- ложный 453
- – гемоконцентрационный 453
- – перераспределительный 453
- относительный 453
- патогенез 453
- этиология 453
- Лейкоциты
- изменения качественные 457
- – дегенеративные 457
- изменения количественные 453
- Лептин 159, 160, 412, 584, 652
- Лецитин 154
- Либераторы гистамина 369
- Лимит Хейфлика 112, 397, 402, 409
- потеря 113, 398, 402
- Лимфогранулематоз 463
- Лимфолейкоз хронический 467
- Лимфома
- Беркитта 396, 463
- Ходжкина 463
- Лимфоцитоз 453
- Лимфоцитопения 455
- Липемия 414
- Липидоз 163
- Липогенез 135, 146, 154, 156, 159
- Липоид А 372
- Липокаин 154
- Липопропротеиды
- фракции 153, 510
- Липостат 158
- Липофусцин 109, 114
- Липурия 152
- Лихорадка 371
- виды 378
- возвратная 380
- значение 383
- изнурительная 380
- лечебное применение 384
- перемежающаяся 379
- пирогены 371
- постоянная 380
- стадии 377
- Лучевое поражение 59
- компенсация 66

- Макроангиопатии 151
- Макрофаги
- “классически активированные” 294, 296
- “альтернативно активированные” 294, 296, 317
- Макроэлементы 202
- калий 194
- кальций 197
- магний 195
- натрий 193
- фосфор 199

- хлор 196
- Маразм алиментарный 418
- Мастоциты 295
- Махизм 40
- “Медиаторный взрыв” 543
- Медиаторы
 - воспаления
 - – провоспалительные 297–304, 309
 - – противовоспалительные 315–317
 - шока (септического) 550
 - гиперчувствительности замедленного типа 363
- Медицина
 - модели
 - – инволюционная 42
 - – метаболическая 42
 - – молекулярная 45
 - – онтогенетическая 41
 - – психосоматическая 41
- Мезобилиноген 618
- Меланинконцентрирующий гормон 159
- Меланокортина пептиды 159
- Меланокортина рецептор 160
- Меланоцитостимулирующий гормон 159
- Мембранопатия
 - наследственная 440, 442
 - приобретенная 440, 441
- Метаболиты аномальные
 - липидные 62
 - хиноновые 62
- Метаболиты арахидоновой кислоты 233, 248, 299
- Метаплазия 387
- Метастазы 385, 391
- Миастения 700
- Миелолейкоз хронический 466
- Микроангиопатии 148
- Микровезикулярный транспорт 254, 282
- Микросфероциты 442
- Микроциркуляция
 - нарушения типичные
 - – внесосудистые 283
 - – внутрисосудистые 279
 - – проницаемости стенки обменных сосудов 281
- Микроцитоз 435, 446
- Микроэлементы 202
 - ванадий 216
 - железо 203
 - йод 222
 - марганец 213
 - медь 207
 - молибден 217
 - селен 218
 - фтор 224
- хром 215
- цинк 211
- Микседема 668
- Митохондриальные поры 292
- Митохондрии 122, 123
- Модель невроза ожидания 715
- Модель нейрогенной язвы 706
- Молекулы клеточной адгезии 307
 - адрессины 309
 - белки суперсемейства иммуноглобулинов 308
 - интегрины 308
 - селектины 308
- Монокаузализм 39
- Моноцитоз 454
- Моноцитопения 455
- Мотилин 590, 591, 600, 603, 604
- Муковисцидоз 567, 599
- Мукополисахаридоз 85
- Мукоцилиарный транспорт 581
- Мутагены
 - биологические 395
 - органотропные 60, 395
 - физические 396
 - химические 394
- Мутация(и)
 - биохимические последствия 84
 - вредная 81
 - гаметическая 81
 - генные 81
 - герминативная 81
 - индуцированная 81
 - методы выявления
 - – биохимический 92
 - – близнецовый 93
 - – генеалогический 93
 - – генетический 91
 - – иммунологический 93
 - – популяционно-статистический 93
 - – цитологический 93
 - полезная 81
 - соматические 81
 - спонтанные 81
 - хромосомные 81
- “Мясное отравление” собак 610
- Наследование
 - типы
 - – аутомно-доминантный 88
 - – доминантный 87
 - – полигенный 88
 - – рецессивный 88
- Наследственная предрасположенность 91
- Наследственность 79
 - эпигеномная 124

- Невесомость 70
Невроз 715
Недостаточность
– абсолютная инсулиновая 141, 143, 144
– белково-энергетическая 417
– дыхания
– – вентиляционная 560
– – – дисрегуляторная 560
– – – обструктивная 566
– – – рестриктивная 569
– – влияние на организм 577
– – гиперкапническая 575
– – гипоксемическая 575
– – формы 559
– инсулиновая 141
– капиллярно-трофическая 280
– коркового вещества надпочечников
– – острая 672
– – хроническая 673
– кровообращения 477, 503
– лимфатической системы 285
– лимфообращения 285
– – динамическая 285
– – механическая 285
– – резорбционная 285
– печени
– – абсолютная 608
– – гепатоцеллюлярная 608
– – комбинированная 608
– – молниеносная 608
– – острая 608
– – относительная 608
– – парциальная 608
– – печеночно-клеточная 608
– – печеночно-сосудистая 608
– – тотальная 608
– – холестатическая 608
– – хроническая 608
– – экскреторная 608
– – экспериментальные модели 608
– пищеварения 583
– почек
– – острая 640
– – – стадии 641
– – – факторы этиологические 640, 641
– – хроническая 642
– – – стадии 642
– сердца
– – варианты 479
– – застойная 486
– – механизмы компенсации 479–482, 483–486
– – острая 482
– – хроническая 486
– Т-лимфоцитов первичная 332
– функциональная звездчатых макрофагов и pit-клеток 614
– экспрессии антигенов ГКГС класса II 333
– эндокринных желез 660
Нейролейкоз 467
Нейропатии диабетические 148
Нейропептид Y 159, 583, 603, 605, 652, 658
Нейротензин 159, 583, 604
Нейротрансмиттеры 605, 684
Нейротрофины 708
Нейтропения наследственная 455
Нейтрофилез 453
Некроз
– аденогипофиза 653
– коры почек 641
– миокарда гипоксический 490
– пенистых клеток 516
Непроходимость кишечная
– динамическая 601
– – паралитическая 601
– – спастическая 601
– механическая 601
– – компрессионная 601
– – обтурационная 601
– – странгуляционная 601
Никталопия 244
Нормоволемия 431
– олигоцитемическая 432
– полицитемическая 432
Ноцицептин 694
Нутриенты 583

Обезвоживание 186
Обестатин 159
Облучение
– внешнее 60
– внутреннее 60
– инкорпорированное 60
Обмена нарушения (см. типические нарушения обмена)
Общая нозология 29
Оглушение миокарда 491
Одышка 579
– инспираторная 581
– экспираторная 581
Ожирение 157
– вторичное 158, 160
– – церебральное 158, 160
– – эндокринное 158, 160
– гиперпластическое 158
– гипертрофическое 158
– гипоталамическое 160
– клинические типы
– – абдоминальное 158, 161
– – андройдное 158

- — висцеральное 158
- — гиноидное 158
- — грушевидное 158
- — центральное 158
- — яблочное 158
- первичное 158, 160
- — алиментарно-конституциональное 158, 161
- — наследственное 158
- экспериментальное 160, 161
- Ожог 56
- Олигурия 641
- Онкогенез
 - патогенез 397—405
- Онкогенные факторы 392
 - биологического происхождения 393, 395
 - органотропные 393, 395
 - физические 396
 - химические 393, 394
 - эндогенные 395
- Опистотонус 670
- Опухоль 385
 - антигенные особенности 389
 - влияние на организм 406
 - злокачественность 391
 - индукция 387
 - классификация 385
 - особенности роста 385
 - трансплантация 387
 - — аллогенная 387
 - экспериментальные модели 386
 - эксплантация 387
- Опыт(ы)
 - К. Бернара 256, 257
 - Фишера 405
 - Ф. Мажанди 706
 - Ю. Конгейма 304
 - Ю.С. Лондона 595
- Орексин 159
- Оротацидурия 170
- Остеодистрофия
 - генерализованная фиброзная 672
 - наследственная 634
- Остеомаляция 246
- Остеопороз 181, 201, 246, 672
 - патогенез 181, 201
 - постменопаузный генерализованный 201
- Отек 188, 637
 - аллергический 192, 364
 - альвеолярный 574
 - воспалительный 192, 305
 - вследствие поражения
 - — печени 191, 612
 - — почек 191, 637
 - — сердца 190
 - интерстициальный 574
 - кахектический 192
 - Квинке 369
 - легких 574, 641
 - мозга 641
 - нейрогенный 192
 - токсический 192
 - факторы патогенеза 189
- Отрыжка 591
- Пангипопитуитаризм 663
- Панкреатит 597
- Панкреатический полипептид 159, 603, 604
- Панмиелофтиз 450
- Панцитопения 457
- Парааллергия 368
- Парабиоз 47
- Паралич
 - периферический 699
 - рефлекторный 699
 - Фелтона 370
 - центральный 699
- Парез 699
- Паркинсонизм 704
- Пародонтит 585
- Паротин 587
- Патогенез 44
- Патогенность 343
- Патологическая реакция 33
- Патологическая физиология
 - метод 17
 - определение 15
 - связь с другими медицинскими науками 16
- Патологический процесс 33
- Патологическое состояние 34
- Патология
 - молекулярная 45
 - направление функциональное 45
 - наследственная нервной системы 684
 - теории
 - — гуморальная 44
 - — солидарная 45
 - — клеточная 45
 - эндокринная
 - — вторичная 653
 - — первичная 653
- Патофизиологический эксперимент
 - методики
 - — введения в организм различных веществ 18
 - — изолированных органов и тканевых культур 18
 - — изъятия 18
 - — моделирования генетически обусловленной патологии 19

- – раздражения 18
- – сравнительной патологии 19
- этапы 19
- Пеллагра 167, 238
- Пенетратность гена 83
- Пентраксины 303
- Пептическая язва 591
- Перевязка
 - желчных протоков 609
 - печеночной артерии 610
- Перегрузка сердца
 - объемом крови 479
 - сопротивлением току крови 479
- Пероксидное окисление липидов (ПОЛ)
 - активация 62, 129, 293, 426, 489, 613
- Персистенция фолликула 678
- Печени удаление
 - полное 609
 - частичное 609
- Пиелонефрит 648
- Пилороспазм 591
- Пиротерапия 384
- Пищеварение
 - нарушение
 - – в желудке 588
 - – в полости рта 584
 - – кишечного 595
 - – мембранного 598
 - – полостного 595
- Пневмосклероз 570
- Пневмоторакс
 - вентильный 570
 - закрытый 570
 - клапанный 570
 - открытый 570
- Повреждения
 - мембран 291, 293, 426, 489
 - сердца
 - – иммунные 490
 - – коронарогенные 490
 - – нейрогенные 495
 - – некоронарогенные 490
- Подагра 169
- Пойкилоцитоз 435
- Полидипсия 146
- Полимеразная цепная реакция (ПЦР) 19
- Полиплоидия 125
- Полиурия 146, 186, 187, 637, 641, 642
- Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) 394
- Половое созревание преждевременное 677
- Порочный круг 46
- Похудение 162
- Поры митохондриальные 292
- Прекоматозные состояния 717
- Прекодиционирование миокарда 491
- Прионы 350, 683
- Прогерии 116
- Прогрессия 405
- Пролиферация 289, 315
- Промоция 404
- Простагландины 185, 231, 257, 299, 301, 304
- Протеасома 127
- Протеинурия
 - алиментарная 632
 - внепочечная 632
 - дегидратационная 632
 - ложная 632
 - маршевая 632
 - ортостатическая 632
 - почечная
 - – канальцевая 635
 - – клубочковая 632
 - функциональная 632
- Протеогликаны 568
- Протеолиза нарушения
 - лизосомального 128
 - протеасомного 127
- Протоонкогены 399, 401
- Процессинг 127, 326
- Радиолиз воды 61
- Радионуклиды 60
- Радиотоксины 62
- Рак 385
- Рахит 246
- Реагины 357
- Реактивность 49
 - биологическая 50
 - видовая 50
 - групповая 50
 - иммунологическая 51
 - индивидуальная 50
 - неспецифическая 51
 - патологическая 51
 - первичная 50
 - специфическая 51
 - физиологическая 51
- Реакции нейроэндокринные шока
 - стадии
 - – торпидная 537
 - – эректильная 537
- Реакция Артюса 358
- Реакция “трансплантат против хозяина” 361
- Реанимация 38
- Резистентность 51
 - активная 52
 - вторичная 52
 - неспецифическая 52
 - пассивная 52

- первичная 52
- специфическая 52
- Ретикулоциты 435
- Ретракция сгустка 271
- Рефрактерная вазодилатация 551
- Рецепторы
 - G-протеинассоциированные 311
 - капсаициновые 694
 - к опсонинам 311
 - маннозные 311
 - “мусорные” 311
 - пуриновые 311
 - toll-like 310, 549
 - факторов роста 317, 318, 400
- Рецидив 36
- Рибосомы 126
- Ригидность децеребрационная
 - патогенез 701
- Ритма сердца нарушения
 - альтернация 501
 - возбудимости 496
 - проводимости 499
 - трансформации 501
 - усвоения 501

- Самойлова—Венкебаха периоды 500
- Саркома 385
- Сатурация 58
- Свободнорадикальное окисление 116, 292, 293
- Секретин 588, 603
- Селектины 307, 308
- Сенсибилизация 355
 - активная 356
 - пассивная 356
- Септицемия 614
- Синапсы 688
- Синдром(ы)
 - адаптационный общий
 - – стадии 679
 - адреногенитальный 675
 - ахолический 623—625
 - Бассена—Корнцвейга 153
 - Броун-Секара 691
 - Брутона 333
 - Вернера 116, 142
 - Вернера—Моррисона 605
 - Вернике—Корсакова 237
 - Вискотга—Олдрича 336, 464
 - внекостномозговых проявлений лейкоза 467
 - галактореи-аменореи 665
 - гематологический 64, 466
 - геморрагический 65, 468, 471, 472, 612
 - гепатолиенальный 607
 - гепатоэнтеральный 607
 - Гетчинсона—Гилфорда 116
 - гипохолический 623, 624
 - Гудпасчера 367
 - Дабина—Джонсона 623
 - Дауна 90, 142, 464
 - ДВС 269, 475, 544, 545
 - – классификация 475
 - – патогенез 475
 - – фазы 475, 476
 - – этиология 475
 - декомпрессии 58
 - – взрывной 58
 - Ди Джорджи 333
 - дистресс острый респираторный взрослых (ОРДСВ) 545
 - длительного раздавливания 553
 - Дресслера 495
 - желудочно-кишечный 65
 - Жильбера—Мейленграхта 622
 - Золлингера—Эллисона 592, 605
 - иммунологической недостаточности 467
 - Иценко—Кушинга 139, 156, 673
 - Картагенера 567
 - кастрации 676
 - Клайнфелтера 90, 142, 464
 - климактерический 677
 - Клювера—Бьюси 714
 - Кнаппа 240
 - Костманна 457
 - Криглера—Найяра 622
 - Кушинга 156
 - Ламберта—Итона 700
 - Лидлла 521
 - Луи-Барр 142, 336, 464
 - мальабсорбции 136, 599
 - Марфана 209
 - Морганьи—Адамса—Стокса 500
 - мультиорганной дисфункции (МОД) 545
 - нервно-церебральный 66
 - острого легочного повреждения 545
 - острого легочного сердца 275
 - пиридоксинзависимый судорожный 240
 - полиорганной недостаточности 545
 - портальной гипертензии 610, 615, 626
 - постинфарктный 495
 - потери соли 675
 - почечные 636
 - – анемический 638
 - – артериальной гипертензии 638
 - – мочевой 637
 - – нефротический 639
 - – острой почечной недостаточности 640
 - – отечный 637
 - – тубулоинтерстициальный 644

- — уремический 638, 643
- — хронической почечной недостаточности 642
- приобретенного иммунодефицита (СПИД) 339
- “проклятия Ундины” 566
- раздраженной толстой кишки 600
- резистентных яичников 662
- резорбционно-некротический 495
- реперфузионный 267, 491
- Ротора 623
- системного воспалительного ответа (ССВО) 286
- снижения иммунологической реактивности 65
- спонтанной хромосомной нестабильности 85, 449
- Тернера 464
- тестикулярной феминизации 676
- тромбгеморрагический 269, 468, 476
- тромбофилический 474
- — классификация 474
- — патогенез 474
- — этиология 474
- Фанкони 634
- холемиический 623, 624
- Чедиака—Хигаси 452
- Шерешевского—Тернера 90, 142
- Штейна—Левенталя 655, 666
- эндокринной недостаточности 66
- Синканцерогенез 393
- Система(ы)
- антеролатеральная 691
- антигемостаза 468
- антиноцицептивные 697
- гемостаза 468
- комплемента 300, 302
- — активация 362, 543
- — нарушения 340
- лемнисковая
- — нарушения 691
- лимбическая 697, 712
- — повреждения 713, 714
- метасимпатическая 712
- плазменные протеолитические 297, 549
- ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС) 525, 527, 529, 641
- симптоадреналовая 185, 524, 641
- ферментов репарации 82, 407
- энтерическая нервная 684, 712
- Скрепи 126, 350
- Сладж-феномен
- необратимый 279
- обратимый 279
- Смерть мозга 717
- Сознание 716
- Солнечный удар 56
- Соматомедин 665
- Соматостатин 144, 145, 159
- Соместезия 690
- Сопор 717
- Спинальный воротный механизм 694—696, 698
- Спланхномегалия 664
- Стадии компенсаторной гиперфункции сердца
- аварийная 486
- завершения гипертрофии и относительно стойкой гиперфункции 486
- постепенного истощения и прогрессирующего кардиосклероза 486
- Стаз
- венозный 267
- истинный 267
- ишемический 267
- Старение 105
- гетеротопность 108
- гетерохронность 108
- изменения
- — клеток 111
- — молекул 114
- — систем и органов 108
- механизмы развития 117
- причины 116
- пути воздействия на старение 118
- Стеаторея 152, 596, 612, 625
- Стенокардия 490
- Стеркобилин 618
- Стеркобилиноген 618
- Стресс 48, 338, 513, 522, 524, 679
- эмоциональный 714
- Сосуды
- емкостные 252, 505
- компенсирующие 252, 504
- — патологические изменения 506
- обменные 252, 505
- резистивные 252, 504
- — патологические изменения 518
- Судороги эпилептические
- фазы 705
- Супрессорная функция лимфоцитов 327
- Сурфактантная система легких
- нарушения 570
- Сурфактанты 581
- дефицит 571
- Талассемия 443
- Тампонада сердца 482, 503
- острая 503
- Тахикардия 481, 485, 497, 549, 669

- пароксизмальная 499
- Тахипноэ 561, 579
- Телеангиэктазии 336
- Теория(и)
 - атеросклероза
 - – алиментарная 517
 - – инфильтрационно-комбинационная
- С.С. Халатова 517, 518
 - – ответа на повреждение 518
 - воспаления
 - биологическая И.И. Мечникова 322
 - биохимическая В. Менкина 322
 - сосудистая Ю. Конгейма 321
 - физико-химическая Шаде 322
 - Селье 679
 - Старлинга 281
- Тепловой удар 56
- Терминальное состояние 36
 - агония 36
 - преагония 36
 - смерть
 - – биологическая 38
 - – клиническая 36
- Термогенез
 - несократительный 377
 - сократительный 377
- Тетания паратиреопривная 670
- Типические нарушения обмена
 - аминокислот 165
 - белкового 164
 - витаминов 227
 - водно-электролитного 182
 - жирового 152
 - микроэлементов 202
 - нуклеиновых оснований 169
 - основного 132
 - промежуточного жирового 155
 - тирозина 166
 - триптофана 167
 - углеводного 134
 - энергетического 131
- Типические патологические процессы 34
- Тиреотоксикоз 360, 669
- Тирозиноз 166
- Тканевые базофилы 295, 296
- Токсигенность 343
- Токсогормон 406
- Толерантность
 - иммунологическая 329
 - – высокодозовая 329
 - – низкодозовая 329
 - – патологическая 329
 - – периферическая 329
 - – физиологическая 329
 - – центральная 329
- к углеводам 140
- Травма
 - лучевая 59
 - механическая 53
 - термическая 53
 - электрическая 69
- Трансаминирования нарушения 164
- Транслокация 82
- Транспортеры
 - глюкозы 134, 135, 146, 150, 151, 633
 - железа 203–205
 - меди 208
 - цинка 211
- Транспорт
 - активный 254
 - – первично активный 599, 633
 - – вторично активный 599, 633
 - пассивный 254
 - – облегченная диффузия 254, 633
 - – простая диффузия 254
- Транспульмональное давление 568, 570
- Трансферрины 204, 205, 445
- Трансформация опухолевых клеток 397
 - механизмы 398
- Трисомия
 - аутомом 90
 - по X-хромосоме 90
- Триада Вирхова 268
- Тромбоз 268, 606
 - локальный 473
 - последствия 271
- Тромбообразование
 - клеточная фаза 270
 - плазматическая фаза 271
- Тромбоцитопатия 84, 470
- Тромбоцитопения 468
 - классификация 469
 - патогенез 469
- Тромбоэмболия 273
- Трофогены 47
- Туберкулиновая реакция Манту 359
- Тубулопатии комбинированные 634
- Тучные клетки 295, 296, 357
- Убиквитинизация 127
- Углеводов нарушения
 - анаболизма 137
 - катаболизма 136
 - нейрогормональной регуляции 137
- Умирание 37
- Уремия 631, 638
- Уробилин 617, 618
- Уробилиноген 617
- Уробилиногенемия 624
- Уробилинурия 624

- Фаголизосома** 313
Фагосома 313
Фагоцитоз 312
– нарушения 341
– стадии 312
Фактор(ы)
– активации тромбоцитов 301, 543
– аллергизирующие 353
– атерогенеза 508
– бластомогенные 392
– Виллебранда 471
– внутренний антианемический Кастла 241, 242
– канцерогенные 395
– кондициональные 681
– мозговой нейротрофический 708
– молока Биттнера 387
– мутагенные 80, 338, 392
– некроза опухолей 159, 299, 301, 303, 373, 391, 406, 543
– онкогенные 392
– пептический 593
– постренальные 641
– преренальные 640
– просветления 153
– ренальные 640
– риска 43, 91
– роста
– – ангиогенин (сосудистый эндотелиальный) 318
– – инсулиноподобный 317
– – кератиноцитов 318
– – нервов 318
– – трансформирующие 317
– – тромбоцитов 317
– – фибробластов 317
– – эпидермальный 317
– флогогенные 288
– Хагемана
– – активация 352
– цилиарный нейротрофический 709
– цитостатический 338
– эндотелийзависимый вазорелаксации (NO) 258
– этиологические 53
Феминизация 676
Фенилкетонурия 166
Фенокопии 79, 91
Феномен
– агрегации эритроцитов 268
– гибернации миокарда 491
– краевого стояния лейкоцитов 306
– Санарелли 369
– Швартцмана 369
Феохромоцитома 675
Ферментопатии
– наследственные 88, 137, 440, 442, 607, 611
Фетопатия 102, 104
– неспецифическая 105
– специфическая 105
Фибриляция
– желудочков 502
– предсердий 502
Фибробласты 296, 319
Фиброплазия 319
Фистула
– обратная Экка—Павлова 609
– Экка прямая 610
Фобии 716
Фруктоземия 137
Фруктозурия 137
Фуникулярный миелоз 242
Хемоаттрактанты 310
Хемокины 309
Хемотаксис лейкоцитов 310—312
Хиломикроны 153, 280, 510
Холалемия 625
Холелитиаз 625
Холемиа 624
Холестаз
– внепеченочный 624
– внутripеченочный 623
Холецистокинин 159, 588, 603
Хорея 704
– Гентингтона 83, 88, 704
Хромосомная aberrация 81, 82
Хромосомная аномалия 89
Целиакия 599
Централизация кровообращения 538
Цианоз 487
Циклины 124, 317
Цилиндрурия 635
Цинга 243
Цирроз 606
– билиарный 609
– – первичный 623
– портальный 610
– постнекротический печени 615
– токсический 615
Цитокины 299, 301, 542—544
– поздние 543
– провоспалительные 315
– противовоспалительные 315
– ранние 543
Цитоллиз 128, 291, 358
– механизмы 128, 129, 291—293
– реакция 358
Цитотоксические реакции 358

Шок 533

- анафилактический 551
 - виды 534
 - геморрагический 547
 - гиповолемический 547, 552
 - дистрибутивный 537
 - кардиогенный 547
 - – аритмический 548
 - – истинный 548
 - – обструктивный 548
 - – рефлекторный 548
 - ожоговый 552
 - панкреатический 598
 - патогенез 534
 - перераспределительный 537
 - септический 549
 - спинальный 700
 - травматический 553
 - – стадии 553
 - этапы развития 536
 - этиология 533
- Шоковые органы** 545
- Эйкозаноиды** 233, 248, 299
- Экзофтальм** 669, 711
- Экспрессивность гена** 83
- Экссудация** 305
- Экстрасистола** 498
- вставочная 499
 - желудочковая 499
 - предсердная 498
 - предсердно-желудочковая 498
 - синусовая 498
- Экстремальные состояния** 533
- Экструзия** 306
- Эмболия**
- воздушная 272
 - воротной вены 276
 - газовая 274
 - жировая 273
 - околоплодными водами 274
 - парадоксальная 272
 - ретроградная 272
 - сосудов большого круга кровообращения 276

- сосудов малого круга кровообращения 274
 - тканевая 274
 - экзогенной этиологии 272
 - эндогенной этиологии 273
- Эмбриопатия** 102, 104
- Эмиграция лейкоцитов** 306
- Эмфизема** 568
- Эндотелины** 263, 528
- Эндоцитоз** 510
- Энзимопатии** 84
- Энкефалин** 698
- Энофтальм** 711
- Энтерогепатическая циркуляция** 618
- Энцефалит** 685
- Энцефалопатия** 530, 621, 624, 718
- гипоосмолярная 721
 - губчатая 351
 - печеночная 615, 723
- Эозинофилия** 453
- Эритрон** 434
- Эритропения** 435
- Эритропоэтин** 433, 437, 444, 629, 638
- Эритроцитоз** 435, 436
- классификация 436
 - этиология 436
- Эритроциты**
- дрепаноциты 435, 443
 - изменения 434
 - – качественные 435
 - – количественные 435
 - мишеневидные 443
 - окраска 435
 - серповидные 435, 443
 - формы
 - – дегенеративные 435
 - – регенеративные 435
- Этиология** 39
- психосоматическое направление 41
- Эффект кислородный при облучении** 61
- Эффект Пастера отрицательный** 389
- Ядерный сдвиг нейтрофильных гранулоцитов** 459
- влево 459
 - вправо 460
 - количественная оценка 460

Учебное издание

Быць Юрий Викторович
Бутенко Геннадий Михайлович
Гоженко Анатолий Иванович и др.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Под редакцией
профессора *Н.Н. Зайко*,
профессора *Ю.В. Быця*,
профессора *Н.В. Крышталя*

Підписано до друку 25.04.2015.
Формат 70×100 1/16. Папір офсет.
Гарн. Times. Друк офсет.
Ум.-друк. арк. 60,77.
Зам. № 15-176.

ВСВ “Медицина”
01030, м. Київ, вул. Стрілецька, 28.
Свідоцтво про внесення до Державного реєстру видавців,
виготівників і розповсюджувачів книжкової продукції
ДК № 3595 від 05.10.2009.
Тел.: (044) 581-15-67, 537-63-62.
E-mail: med@society.kiev.ua

Віддруковано на ПАТ “Білоцерківська книжкова фабрика”,
09117, м. Біла Церква, вул. Леся Курбаса, 4.
Свідоцтво серія ДК № 4063 від 11.05.2011р.
Впроваджена система управління якістю
згідно з міжнародним стандартом DIN EN ISO 9001:2000

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Под редакцией
профессора Н.Н. Зайко,
профессора Ю.В. Быця,
профессора Н.В. Крышталя

Учебник подготовлен авторским коллективом сотрудников высших учебных заведений и академических научно-исследовательских учреждений Украины, являющихся признанными специалистами по различным вопросам патофизиологии, что дает основание считать этот базовый учебник национальным.

По сравнению с предыдущими изданиями учебника на русском языке существенно переработаны такие главы, как «Патогенное действие на организм факторов окружающей среды», «Роль наследственности, конституции и возрастных изменений в патологии», «Нарушение углеводного обмена», «Нарушение жирового обмена», «Нарушение кислотно-основного состояния», «Нарушение водно-электролитного обмена», «Воспаление», «Патологическая физиология иммунитета», «Аллергия», «Опухоли», «Патологическая физиология расстройств кровообращения, связанных с нарушением функции сосудов», «Патологическая физиология почек». Заново написаны главы «Патологическая физиология клетки», «Патологическая физиология обмена микроэлементов», «Патологическая физиология обмена витаминов», «Патологическая физиология экстремальных состояний».

Для студентов высших медицинских учебных заведений IV уровня аккредитации. Учебник может быть полезен для преподавателей и врачей всех специальностей.

М МЕДИЦИНА

ISBN 978-617-505-372-0



9 786175 053720 >