

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

под редакцией
проф. Н.Н.Зайко
и проф. Ю.В.Быця

МЕДпресс

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Учебник

Под редакцией проф. ***Н.Н.Зайко***
и проф. ***Ю.В.Быця***

Рекомендуется Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебника для студентов, обучающихся по специальностям 040100-Лечебное дело, 040200-Педиатрия, 040300-Медико-профилактическое дело, 040400-Стоматология, 040600-Сестринское дело

5-е издание

Москва
«МЕДпресс-информ»
2008

УДК 612-092 (075.8)
ББК 52.5я73
П20

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы: **Н.Н.Зайко, Ю.В.Быць, А.В.Атаман, Г.М.Бутенко, В.А.Горбань, Л.Я.Данилова, В.А.Михнев, Л.А.Попова, И.И.Потоцкая, А.Г.Резников, Н.К.Симеонова, О.И.Сукманский**

Рецензенты: ***С.Л.Совершаева,*** д.м.н., проф., директор института клинической физиологии СГМУ, зав. кафедрой восстановительной медицины и физического воспитания.
Ф.И.Мухутдинова, д.м.н., проф. кафедры патофизиологии Казанского гос. мед. университета.

Патологическая физиология: Учебник / Н.Н.Зайко,
П20 Ю.В.Быць, А.В.Атаман и др. ; Под ред. Н.Н.Зайко и Ю.В.Быця. – 5-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 640 с. : ил.
ISBN 5-98322-467-0

В учебнике изложены общие и частные вопросы патологической физиологии. Материал многих глав существенно переработан, заново написана глава «Повреждение клетки», расширена информация по нарушениям внутриутробного развития. При изложении патофизиологии органов и систем основное внимание уделено общим закономерностям нарушений их функций и компенсации этих нарушений.

УДК 612-092 (075.8)
ББК 52.5я73

ISBN 5-98322-467-0

© Оформление, оригинал-макет. Издательство «МЕДпресс-информ», 2004

АДТІ
AXS-RESURS MARKAZI
INV № 198350

ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящий учебник издавался неоднократно. Его первое издание (1977) в 1981 г. было отмечено Государственной премией Украины в области науки и техники. Второе издание вышло в 1985 г. и также получило хорошие отзывы читателей. За это время в патологической физиологии открыты новые факты и закономерности, появились новые научные обобщения и направления. В то же время возросли требования, предъявляемые к высшей медицинской школе, к теоретической и практической подготовке врача. Курс патологической физиологии излагается по новой учебной программе, составленной украинскими учеными с учетом состояния развития патологической физиологии в мире. Все это обусловило необходимость нового издания учебника, дополненного и исправленного в соответствии с современными требованиями. Это коснулось всех без исключения разделов, особенно тех, в которых освещаются основные теоретические положения патологической физиологии. Расширена информация по истории науки, впервые представлено развитие патологической физиологии на Украине. Подчеркнуто значение эксперимента в раскрытии патогенеза болезни. Заново написан раздел «Повреждение клетки». При изложении вопросов частной патологической физиологии большее внимание уделено недостаточности органов и систем, другим важным патологическим состояниям и синдромам. Издательство «Вища школа» в 1995 г. осуществило третье издание учебника на украинском языке. К сожалению, его тираж рассчитан лишь на потребности медицинских вузов. Научные сотрудники, преподаватели, врачи и студенты, интересующиеся вопросами патологической физиологии, практически лишены возможности приобрести третье издание учебника. Русский вариант третьего издания позволит удовлетворить потребность в нем указанных категорий читателей. Авторы с благодарностью примут все замечания и пожелания по дальнейшему совершенствованию учебника.

Член-корр. АМН СССР, засл. деятель науки Украины, лауреат Гос. премии Украины в области науки и техники проф. ***Н.Н.Зайко,***
лауреат Гос. премии Украины в области науки и техники проф. ***Ю.В.Быць***

ВВЕДЕНИЕ

...Одним словом, раз начинается болезнь – тут кончается область ведения нормальной физиологии, начинается физиология больного, патологического организма.

В.В.Подвысоцкий

ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

Патологическая физиология есть наука, изучающая жизнедеятельность больного организма. Программа медицинского образования построена таким образом, что сначала изучаются предметы, рассматривающие структуру и функции нормального организма (нормальная анатомия, гистология, биохимия, нормальная физиология), затем следуют предметы, задача изучения которых состоит в том, чтобы дать студенту сведения о структуре и функциях больного организма и тем самым подвести его непосредственно к клинике. Такую задачу выполняют патологическая анатомия и патологическая физиология.

Патологическая физиология изучает наиболее общие, основные закономерности возникновения, развития и исхода болезни. В настоящее время насчитывается около тысячи различных нозологических форм болезней. Практический врач стремится отдифференцировать одну болезнь от другой, поставить правильный диагноз и назначить рациональное лечение. Патофизиолог отвлекается от частностей, стараясь найти то общее, что характеризует большие группы болезней или даже болезнь вообще. Конечной целью патологической физиологии является раскрытие законов, по которым развивается болезнь. В связи с этим патологическая физиология вступает в тесную связь с философией, так как развитие законов болезни мыслимо лишь на основе законов материалистической диалектики.

Курс патологической физиологии делится на три части. Первая часть – *нозология*, или общее учение о болезни. При анализе болезни перед врачом встают два вопроса: почему возникла болезнь и каков механизм ее развития. Оба этих вопроса (этиология и патогенез) являются главными в патологической физиологии и рассматриваются в ее первой части. Их решение предполагает анализ сложных взаимосвязей между средой и организмом. Среда рассматривается как

источник различных, в том числе и патогенных, воздействий, а организм — как биологическая система с различными уровнями регуляции, с его наследственностью и реактивностью.

Вторая часть — *типические патологические процессы* — содержит данные о процессах, лежащих в основе многих заболеваний: воспалении, опухоли, лихорадке, гипоксии, типических нарушениях обмена веществ, голодании.

Третья часть — *частная патологическая физиология* — рассматривает нарушения прежде всего в отдельных органах или системах: кровообращения, дыхания, эндокринной, нервной и т.д. И хотя эта часть называется частной патологической физиологией, здесь опять-таки главными являются общепатологические аспекты. Например, при рассмотрении патологии почек патофизиолог стремится выяснить общие закономерности нарушений их функции, компенсаторные возможности организма.

СВЯЗЬ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ С ДРУГИМИ МЕДИЦИНСКИМИ НАУКАМИ, ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КЛИНИКИ

Патологическая физиология опирается на предшествующие ей науки, в первую очередь на те сведения, которые дают физиология и биохимия. Особенно много общего у патологической физиологии с нормальной физиологией. Патологическую физиологию иногда называют физиологией больного организма. И та, и другая стремятся открыть законы, по которым живет и функционирует организм. Эти законы имеют огромное значение для понимания болезни. Но было бы ошибочно думать, что болезнь есть лишь какая-то иная комбинация нормальных процессов. Патологический процесс вызывает качественно новое состояние организма, что обусловливает и отличие патологической физиологии от нормальной, и основную задачу патологической физиологии: изучение всех многообразных проявлений болезни с тем, чтобы открыть законы, по которым она развивается.

Патологическая физиология теснейшим образом связана с патологической анатомией. Более ста лет тому назад их считали одной наукой. Разделение их обусловлено тем, что со временем только морфологического анализа для понимания динамики патологического процесса стало недостаточно. Функциональные изменения тесно связаны с морфологическими, но между ними далеко не всегда наблюдается строгое соответствие. Это происходит, в частности, потому, что каждый орган обладает компенсаторными возможностями и его функция при измененной структуре может быть не нарушена. Вот почему некоторые вопросы клиники не разрешаются при вскрытии трупа с последующим микроскопическим исследованием секционного материала. Это возможно только при наблюдении за развитием патологического процесса в живом организме, т.е. в эксперименте. Широкое использование эксперимента и является основным отличием патологической физиологии от патологической анатомии.

Патологическая физиология органично связана с клиническими науками. Конечная цель у них единая. И клинические науки, и патологическая физиология изучают болезнь для того, чтобы ее эффективно предупреждать и лечить больных. Но ближайшие задачи, а также методы и объекты у этих наук разные. Объектом изучения клинических наук является больной человек с конкретными проявлениями болезни. Например, клиника внутренних болезней изучает причины возникновения, симптомы, особенности течения, методы лечения и прогноз таких заболеваний, как хронический гломерулонефрит или системная красная волчанка. Неврологическая клиника в тех же направлениях изучает энцефаломиелит, который развивается, например, после антирабической прививки. Клиника глазных болезней издавна сталкивается с тем, что если травмирован один глаз, то с течением времени может пострадать второй, интактный. Это разные заболевания с различными локализацией, симптомами, прогнозом. И в то же время между ними имеется нечто общее. Оказывается, все они имеют общий иммунологический механизм. В раскрытии этой закономерности большая заслуга принадлежит патологической физиологии.

Еще пример. Клинические дисциплины изучают конкретные формы проявления доброкачественных и злокачественных опухолей. Чтобы поставить диагноз рака желудка, саркомы бедра, миомы матки, надо знать, чем они отличаются друг от друга. Течение и прогноз их различны. Но углубленное изучение этих болезней требует раскрытия того общего, что их объединяет: как нормальная клетка превращается в опухолевую, как меняется ее наследственность, откуда черпает она энергию для своего размножения, какие звенья ее метаболизма наиболее чувствительны к воздействию лекарственных средств и т.д. Эти вопросы относятся к области патологической физиологии.

Таким образом, патологическая физиология по отношению к специальным клиническим дисциплинам представляет собой науку, изучающую процессы, общие для всех болезней или для их больших групп.

Разумеется, клиническая наука и самостоятельно может получить важные сведения о сущности болезни, механизмах ее развития, особенно теперь, когда она располагает методиками тонких биохимических и физиологических исследований. И все же она нуждается в получении фундаментальных сведений о болезни и законах ее развития, которые изучает патологическая физиология, располагающая методом, которого нет и не может быть в клинике, — методом патофизиологического эксперимента над животными.

ЭКСПЕРИМЕНТ КАК ОСНОВНОЙ МЕТОД ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

Объектом изучения патологической физиологии является болезнь, методом — *патофизиологический эксперимент*. Эксперимент используют во многих науках (нормальная физиология, фармакология и т.д.). Смысл эксперимента патологической физиологии заклю-

чается в том, чтобы вызвать болезнь у животного, изучить ее и полученные данные применить в клинике.

Иногда можно слышать, что в опытах на животных невозможно раскрыть сущность болезней человека. Это верно, что на животных нельзя создать полную модель болезней человека. Однако это не является недостатком эксперимента. Скорее наоборот. Болезнь человека так сложна, а механизмы ее спрятаны так глубоко, что раскрыть их трудно или даже невозможно, несмотря на применение самых современных технических средств. Поэтому простота не минус, а плюс на определенном этапе научного анализа. Доказательств этого много, но, пожалуй, самыми убедительными являются опыты И.И.Мечникова по воспалению. Не в экспериментах на человеке, кролике, даже не на лягушке, а на прозрачной личинке морской звезды он наблюдал процесс фагоцитоза. В опытах не на человеке, а на мышах получены фундаментальные данные о раке. Более того, в настоящее время эксперименты проводятся не только на животных, но и на отдельных клетках и даже на их частях.

Теоретически экспериментальная модель, воссоздающая во всех отношениях болезнь человека, не нужна, не имеет смысла. Тогда надо ставить эксперимент на человеке. И такой эксперимент, конечно, не только можно, но и нужно проводить, но при условии, что он не повредит человеку. Понятно, как это ограничивает возможности исследователя, который при этом становится не исследователем, а скорее наблюдателем. Не будем забывать, что прежде человека в космосе побывала собака и первые сведения о сахарном диабете получены в эксперименте на собаке. Следует только помнить о нашем долге перед животными, «братьями нашими меньшими».

Все эксперименты делят на *острые* и *хронические*. Применение каждого из них определяется целью, которую ставит исследователь. Чтобы изучить последствия кровопотери, необходим острый опыт. Прививаемость опухоли можно исследовать только в хроническом эксперименте.

Для изучения патологических процессов применяются следующие основные *экспериментальные методики*.

Методика выключения состоит в удалении того или иного органа хирургическим или каким-либо другим воздействием (тепло, холод, радиация, фармакологические средства, большие дозы специфических антител). Эта методика применяется давно и является особенно эффективной при изучении эндокринных нарушений. Именно удаление поджелудочной железы позволило установить, что сахарный диабет связан с гипофункцией ее островкового аппарата. Удаление одного из парных органов (например, почки) позволило установить компенсаторные и пластические возможности оставшегося органа. Методика выключения имеет широкое распространение при изучении патологии нервной системы. Так, Мажанди разработал способ воспроизведения двигательных и чувствительных нарушений с помощью перерезки передних или задних корешков спинного мозга.

Методика раздражения служит для того, чтобы вызывать изменения функции того или иного органа. Так, А.П.Вальтер, раздражая симпатические нервы в эксперименте, обнаружил при этом сужение артерий, что послужило основанием для дальнейшего изучения патогенеза спонтанной гангрены у человека.

Введение в организм различных веществ (гормонов, ферментов и их ингибиторов, антигенов и т.д.) также широко применяется в патологической физиологии. Эксперименты с пересадкой органов и мягких тканей имеют большое значение для хирургии.

Методики изолированных органов и тканевых культур. Патофизиологи давно используют эти методики, которые дают важную информацию о сущности патологических процессов. Например, клеточная теория анафилаксии опирается на опыты, в которых было показано, что анафилактическую реакцию можно вызвать и на изолированной кишке, если подействовать на нее антигеном, которым было сенсибилизировано животное.

Нет необходимости в дальнейшем перечислении частных методик, применяющихся в патофизиологии, но следует сказать о положениях, которые имеют общее методологическое значение. В этом отношении важную роль играет сравнительный, или эволюционный, метод. Патологический процесс, как мы его наблюдаем у человека и животных, является результатом формирования соответствующих реакций в эволюции животного мира. Такие патологические процессы, как, например, воспаление, лихорадка, возникали и усложнялись в эволюции в связи с усложнением и совершенствованием защитных и приспособительных реакций организмов на меняющиеся условия жизни. Вот почему правильный научный анализ реакций человека на патогенное воздействие требует возможно более полного знания путей и форм их становления. А это возможно только при использовании исторического метода – *метода сравнительной патологии.* Исключительное значение этого метода показал И.И.Мечников на примере изучения воспаления и невосприимчивости к инфекционным болезням.

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

1. *Подготовка вопроса*, на который экспериментатор хочет получить ответ. Каждому эксперименту должна предшествовать гипотеза. Нельзя проводить исследование в надежде, что может получиться что-нибудь интересное. «Если нет в голове идей, то не увидишь и фактов» (И.П.Павлов).

2. *Выбор частной методики*, наиболее соответствующей поставленной задаче, и обеспечение соответствующего 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 в целях исключения психотерапевтического эффекта одному вводят лекарственное средство, а другому –

индифферентное вещество, причем об этом не знают не только испытуемый, но и обслуживающий персонал. Такое индифферентное вещество, вводимое в качестве контроля при клиническом испытании лекарственных средств, называется плацебо (от лат. placere – нравиться). Важно, чтобы при проведении опыта были исключены все субъективные факторы, которые, помимо воли экспериментатора, могут повлиять на результаты.

3. *Планирование эксперимента.* Опыт только тогда позволит получить ответ на поставленный вопрос, когда он правильно запланирован. Прежде всего следует иметь в виду, что живой объект отличается от объектов, с которыми имеют дело точные науки. Организм состоит из органов, органы – из клеток, клетки – из субклеточных структур (ядра, митохондрии, рибосомы), которые представляют собой ансамбли молекулярных систем. Каждая такая система есть отдельная функционирующая единица, которая состоит из систем низшего порядка и в то же время входит в состав систем высшего порядка. Так в организме складываются сложные динамические взаимоотношения регуляции и подчинения.

Такая сложная система может не дать постоянного ответа даже при действии на нее стандартного раздражителя. Кроме того, такая биологическая система «открыта» и никак не ограждена от случайных воздействий среды, которые могут внести искажения в результаты эксперимента. Следует также иметь в виду, что одинаковые на первый взгляд животные отличаются наследственными признаками и индивидуальным развитием. Поэтому экспериментатор часто получает ответ, искаженный значительным количеством дополнительных, случайных влияний. Закономерность должна «пробиться» сквозь множество случайностей.

Понимая это, ученые стали не только учитывать случайности, но заранее планировать их. При этом используется математический аппарат теории случайностей. Чтобы в эксперимент как необходимый элемент внести случайность, применяют специальный прием – рандомизацию (от англ. random – случай). Есть и другие методы планирования, которые позволяют вести опыт в меняющихся условиях или испытывать одновременное действие многих факторов.

4. *Обработка полученных данных.* По окончании эксперимента на животном исследование продолжается: оцениваются результаты регистрации жизненных функций, проводятся морфологические, биохимические и другие исследования тканей, взятых при жизни и после смерти животного. Весь цифровой материал подвергается статистической обработке, чтобы установить средние величины, отклонения от них, различия между средними величинами и их достоверность.

ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

Патологическая физиология как самостоятельная наука и учебная дисциплина возникла более 135 лет назад. Необходимость в обособлении науки, которая изучала бы общие закономерности возникновения, развития и исхода болезни с помощью экспериментального метода, прогрессивные ученые понимали уже давно, но только в 1869 г. университетским уставом была учреждена новая кафедра, названная кафедрой общей патологии (в дальнейшем патологической физиологии). Прошло еще несколько лет, прежде чем новые кафедры в университетах в полной мере развернули свою работу и стали играть важную роль в медицинской науке и в подготовке врачей. В этом отношении особое значение имела деятельность трех выдающихся ученых-патофизиологов В.В.Пашутина, А.Б.Фохта и В.В.Подвысоцкого. Они были основателями патологической физиологии в России и на Украине.

Особая заслуга В.В.Пашутина (1845–1901) состоит в том, что он сформулировал задачи новой науки и реализовал их на практике. В 1874 г. он организовал кафедру общей патологии в Казанском университете, а через пять лет был приглашен в Военно-медицинскую академию в Петербурге, где в полной мере проявился его талант как ученого и педагога. У патологической физиологии тогда еще не было традиций, не было учебников и учебных программ, не было опыта научной работы. В.В.Пашутин создавал все заново. Написанный им учебник «Лекции общей патологии (патологической физиологии)» свидетельствует о высоком уровне преподавания. Из него же видно, какие научные вопросы разрабатывал В.В.Пашутин со своими учениками. Это, прежде всего, вопросы обмена веществ в здоровом и больном организме. На кафедре было проведено крупномасштабное исследование по голоданию. В.В.Пашутин впервые в мире сконструировал и построил установку (калориметр), которая позволяла с большой точностью определять теплообмен у животных и человека.

В.В.Пашутин создал первую в России научную школу патофизиологов, группу учеников, объединенных общностью идей и задач. Его ученики в последующем возглавляли кафедры общей патологии в Петербурге (П.М.Альбицкий), в Томске и Харькове (А.В.Репрев), в Одессе и Баку (Н.Г.Ушинский). В.В.Пашутин был крупным орга-



В.В.Пашутин (1845–1901)



А.Б.Фохт (1848–1930)

низатором науки, что особенно проявилось, когда он стал начальником Военно-медицинской академии. Это было время расцвета Академии. Много блестящих ученых, в том числе И.П.Павлов, были привлечены к работе в этом вузе. Умер В.В.Пашутин в 1901 г. во время выступления в Академии. Ныне все патофизиологи считают В.В.Пашутина отцом своей науки.

Одновременно с петербургской создавалась московская школа патофизиологов, которую возглавлял проф. А.Б.Фохт (1848–1930). Особенностью этой школы являлась ее тесная связь с клиникой. Научные исследования А.Б.Фохта и его учеников касались преимущественно патологической физиологии сердца и сосудов. Он впервые изучил значение перикарда для функции сердца в норме и, особенно, при патологии (экспериментальный перикардит). А.Б.Фохту принадлежат выдающиеся экспериментальные исследования по эмболии венечных и легочных артерий. По его инициативе и по его проекту было построено специальное здание для кафедры общей патологии. В 1911 г. в знак протеста против реакционной политики царского министра просвещения Кассо А.Б.Фохт прекратил работу в университете и продолжал педагогическую деятельность только на Московских высших женских курсах. А.Б.Фохт вернулся в Московский университет после 1917 г. Под его руководством получили подготовку крупные ученые, возглавлявшие в последующем кафедры: В.К.Линдеман (Киев), Т.П.Сахаров (Москва), Ф.А.Андреев (Минск), А.И.Тальянцев (Москва, Днепропетровск).

Третья патофизиологическая школа сформировалась на Украине (Киев, Одесса). Основателем кафедры общей патологии (1869) на медицинском факультете Киевского университета св. Владимира был выдающийся ученый, гистолог и патолог Н.А.Хржонщевский



Н.А.Хржонщевский (1836–1910)



В.В.Подвысоцкий (1857–1913)

(1836–1910). Главой же украинской школы общих патологов по праву считается профессор В.В.Подвысоцкий (1857–1913). В сферу его интересов входили вопросы этиологии опухолей, эндокринологии и особенно вопросы инфекционной патологии и эпидемиологии. Патологическая физиология, отпочковавшись от патологической анатомии, впоследствии стала «матерью» микробиологии и эпидемиологии. 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.Цастный, В.И.Тарануxин, А.Ф.Маньковский и др.

В лаборатории В.В.Подвысоцкого царила особая обстановка. Здесь люди самозабвенно служили науке. Д.К.Заболотный вместе со студентом П.И.Статкевичем и И.Г.Савченко провели героический опыт самозаражения живой культурой холерного вибриона после предварительной иммунизации вакциной из убитых холерных вибрионов. Этим опытом было доказано, что пероральное введение холерной вакцины предохраняет человека от заболевания холерой.

Необычайная разносторонность и талант В.В.Подвысоцкого как лектора отразились в его учебнике «Основы общей и экспериментальной патологии» (1891), получившем не только всероссийскую, но и мировую известность (он был переведен на французский, немецкий, греческий и японский языки).

В 1901 г. В.В.Подвысоцкий был назначен деканом медицинского факультета Новороссийского университета и переехал в Одессу, где

при его участии были построены прекрасные здания и начаты занятия на новом факультете. В 1905 г. В.В.Подвысоцкий стал директором Института экспериментальной медицины и в связи с этим переехал в Петербург, но на Украине остались его ученики, самым блестящим представителем которых был А.А.Богомолец.



А.А.Богомолец (1881–1946)

А.А.Богомолец (1881–1946) родился в Киеве, в Лукьяновской тюрьме, где томилась его мать С.Н.Богомолец, осужденная по делу Южнорусского рабочего союза. По приговору суда она была сослана в Сибирь, где и умерла, а мальчик воспитывался в семье деда. Врачебное образование А.А.Богомолец получил в Новороссийском университете. Еще будучи студентом, он выполнил две научные работы под руководством В.В.Подвысоцкого, а в 1909 г. успешно защитил докторскую диссертацию в Военно-медицинской академии, посвященную патологии надпочечников, одним оппонентов по которой был И.П.Павлов.

А.А.Богомолец в 29 лет стал профессором Саратовского университета, а 1924 г. был избран заведующим кафедрой патологической физиологии 2-го Московского медицинского института (1924–1930). Его талант как ученого и организатора особенно ярко проявился по возвращении на Украину, где он стал президентом Национальной академии наук.

А.А.Богомолец со своими учениками сделал очень много в различных областях патологической физиологии (эндокринная патология, опухолевый рост, переливание крови, старение), но больше всего усилий он приложил к изучению физиологической системы соединительной ткани. Он доказал, что эта система не только «соединяет» клетки, ткани, органы, но и играет огромную роль в их функционировании. От состояния соединительной ткани в значительной степени зависят устойчивость организма к возбудителям инфекционных заболеваний, его противоопухолевая защита, фактический возраст человека. С этим связано стремление А.А.Богомольца найти способ активации системы соединительной ткани. Его поиск завершился созданием антиретикулярной цитотоксической сыворотки (АЦС), которая в малых дозах стимулирует эту систему, повышая резистентность организма, а в больших дозах оказывает угнетающее действие. И то, и другое нашло свое применение в медицине.



В.В.Воронин (1870–1960)



Н.Н.Сиротинин (1896–1977)

А.А.Богомолец после своей смерти оставил великолепное наследие – Институт физиологии в Киеве, который носит его имя. Ученики А.А.Богомольца руководили научными учреждениями и кафедрами в различных городах СССР, создав научные школы (Н.Н.Сиротинин, Р.Е.Кавецкий, Н.Н.Горев, Н.А.Федоров, В.Н.Комиссаренко, Я.Г.Ужанский, Н.Н.Зайко).

Среди сформировавшихся крупных научных школ следует назвать ленинградскую школу Н.Н.Аничкова (1885–1964), занимавшегося патологией сосудов. Работы Н.Н.Аничкова по атеросклерозу ныне признаны во всем мире. В школе Н.Н.Аничкова прошли подготовку такие крупные патофизиологи, как Н.Н.Петров, П.Н.Веселкин.

Современником А.А.Богомольца и Н.Н.Аничкова был еще один замечательный патофизиолог – В.В.Воронин (1870–1960). Работая сначала в Одессе, а затем в Тбилиси, он создал школу, которая и ныне играет большую роль в развитии патологической физиологии в Закавказье. Основная проблема, которую разрабатывали В.В.Воронин и его ученики, – проблема воспаления.

Большой вклад в развитие патологической физиологии внес А.Д.Сперанский (1888–1961). Он организовал в Москве Институт патологической физиологии и долгие годы был его директором. Научные интересы А.Д.Сперанского были сосредоточены на проблеме нервной трофики. Он показал, что нарушение трофической функции нервной системы является необходимым компонентом многих заболеваний. Поэтому и воздействовать на течение болезни можно, нормализуя трофическую функцию нервной системы. Ученик

А.Д.Сперанского А.М.Чернух (1916–1982) плодотворно развивал идеи своего учителя о роли нервной системы в развитии заболеваний и выздоровлении. Под руководством А.М.Чернуха велись обширные работы по микроциркуляции и воспалению.

Длительная и очень эффективная работа в области патологической физиологии была проведена Н.Н.Сиротининым (1896–1977). Он детально изучил аллергию на животных различного вида и разного возраста. Им была организована Эльбрусская медико-биологическая станция, где вместе со своими сотрудниками он изучал кислородное голодание и адаптацию человека к климату высокогорья.

Большие заслуги перед патологической физиологией имеет И.Р.Петров (1893–1970). В течение многих лет он был начальником кафедры патологической физиологии Военно-медицинской академии, разрабатывавшей проблемы травматического шока и переливания крови. И.Р.Петровым была предложена кровезаменяющая жидкость, которая широко использовалась, особенно во время Великой Отечественной войны. Совместно с А.Д.Адо он издал учебник, по которому многие поколения студентов и врачей изучали патологическую физиологию. Кафедра патологической физиологии Военно-медицинской академии, основанная 125 лет тому назад В.В.Пашутиным, которой руководили в дальнейшем такие крупные ученые, как Н.Н.Аничков и И.Р.Петров, всегда играла особую роль в развитии этой науки. Она являлась как бы эталоном для других кафедр по постановке учебного процесса, по актуальности научной тематики и связи ее с практикой.

Кафедра патологической физиологии Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова всегда отличалась высоким уровнем педагогического процесса. После А.Б.Фохта здесь работали такие крупные ученые, как С.С.Халатов (1884–1950), известный своими экспериментальными исследованиями по обмену холестерина в мозге и других органах, Г.П.Сахаров (1873–1953) – ученый широкого профиля, много сделавший в изучении проблем аллергологии, эндокринологии, онкологии. В течение 30 лет эту кафедру возглавлял С.М.Павленко (1900–1981) – автор одного из учебников по патологической физиологии, в течение многих лет возглавлявший Московское научное общество патофизиологов.

История кафедры патологической физиологии Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова связана с деятельностью трех профессоров: А.Б.Фохта, А.А.Богомольца и А.Д.Адо. Последний заведовал этой кафедрой более 30 лет. Он же был основателем и руководителем лаборатории аллергологии АМН СССР. Им и его учениками был выпущен учебник по патофизиологии, выдержавший несколько изданий. Кафедра является базовой по усовершенствованию преподавателей медицинских вузов. Основные направления научно-исследовательской деятельности А.Д.Адо – аллергия, воспаление, иммунитет. Им впервые проведено исследование по аутоаллергии.



А.В.Репрев (1853–1930)

Кафедрой патологической физиологии Московского медико-стоматологического университета в течение многих лет заведовал один из учеников А.А.Богомольца Н.А.Федоров – крупный специалист в области теории и практики переливания крови. В течение многих лет он был главным редактором журнала «Патологическая физиология и экспериментальная терапия».

В Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П.Павлова кафедрой патологической физиологии многие годы заведовал представитель харьковской школы А.В.Репрева М.М.Павлов, изучавший проблемы пищеварения и эндокринной системы. В Санкт-Петербургском санитарно-гигиеническом медицинском университете кафедру патофизиологии основал и почти 40 лет руководил ею ученик А.А.Богомольца Л.Р.Перельман, подготовивший к самостоятельной научной и практической деятельности многих учеников.

На Украине старейшей кафедрой патофизиологии является киевская, которой исполнилось 135 лет. Основатель кафедры – выдающийся гистолог и патолог проф. Н.А.Хржонщевский. Расцвет деятельности кафедры связан с именем В.В.Подвысоцкого. Затем более 20 лет кафедрой руководил В.К.Линдеман, разработавший экспериментальную модель нефрита (1901) и доказавший роль иммунных механизмов в его патогенезе. Начиная с 1931 г. кафедрой руководили ученики А.А.Богомольца – Е.А.Татаринов, В.П.Комиссаренко, Н.Н.Сиротинин, Н.Н.Зайко. Научная деятельность Е.А.Татаринова была сосредоточена на изучении роли соединительной ткани в реактивности организма. Пришедший ему на смену В.П.Комиссаренко направил научные исследования кафедры в область эндокринологии, а затем Н.Н.Сиротинин сосредоточил работу кафедры на изучении проблем гипотермии, гипоксии, космической биологии и медицины.

Кафедра патологической физиологии Харьковского государственного медицинского университета достигла своего расцвета в период, когда ее возглавлял выдающийся ученый и педагог, ученик В.В.Пашутина А.В.Репрев (1853–1930). Большую роль в обучении студентов сыграл его фундаментальный труд «Основы общей и экспериментальной патологии» (1908). Научные работы А.В.Репрева относятся главным образом к проблемам обмена веществ и эндокри-

нологии. В связи с тем, что он был первым в России, кто стал заниматься патофизиологией эндокринных желез, его называли «Нестором русской эндокринологии». А.В.Репрев создал научную школу патофизиологов, наиболее известными представителями которой являются М.М.Павлов, Б.А.Шацилло, Д.Е.Альперн, С.Г.Генес. Д.Е.Альперн (1894–1968) заведовал харьковской кафедрой в течение 40 лет, создал большую школу патофизиологов, являлся автором учебника патологической физиологии.

Научные патофизиологические проблемы разрабатываются не только на кафедрах вузов, но и в лабораториях научно-исследовательских институтов. В Киеве такие лаборатории имеются в Институте физиологии им. А.А.Богомольца НАН Украины (лаборатории экспериментальной кардиологии, цитотоксических сывороток, гипоксических состояний). В Институте геронтологии АМН Украины работает крупная лаборатория патофизиологии и иммунологии. В Институте эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко изучаются патофизиологические аспекты эндокринных нарушений, в Институте экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е.Кавецкого НАН Украины – многие патофизиологические вопросы, поставленные еще А.А.Богомольцем, и прежде всего резистентность по отношению к опухолевому росту.

Важную роль координатора научных исследований по проблемам патологической физиологии продолжает играть созданный в 30-х годах XX в. в Москве Научно-исследовательский институт общей патологии и патологической физиологии. Его возглавляли выдающиеся патофизиологи – академик А.Д.Сперанский, ученик И.П.Павлова, в последующем его ученики – до 1982 г. академик РАМН А.М.Чернух, а с 1982 по 2002 г. – академик РАМН Г.Н.Крыжановский.

Патологическая физиология, возникнув как самостоятельная наука в России, успешно развивается во всех медицинских вузах мира. На современном этапе очень важными событиями стали создание в 1991 г. Международного общества патофизиологов (основатель – акад. РАМН Г.Н.Крыжановский) и издание в Японии (Киото) специального научного журнала Международного общества патофизиологов. Регулярно проводятся конгрессы Международного общества патофизиологов (Киото, 1994; Лахти, 1998; Будапешт, 2002). Это позволяет объединить усилия патофизиологов различных стран мира в разработке современных научных проблем патологической физиологии, в совершенствовании преподавания этой дисциплины.

ADTİ
AXB.-RESURS MƏRKƏZİ
INV № 198350

ЧАСТЬ ПЕРВАЯ. НОЗОЛОГИЯ

Глава I. ОБЩЕЕ УЧЕНИЕ О БОЛЕЗНИ

Учение о болезни, или *общая нозология* (от греч. nosos – болезнь), относится к самым старым проблемам медицины. Состояния здоровья и болезни, как правило, чередуются и переходят друг в друга часто без заметных границ. Врачу важно знать общие критерии, которые позволяли бы ему безошибочно отличать здоровье от болезни.

ЗДОРОВЬЕ

В практической деятельности врача часто встречаются такие понятия, как нормальная температура тела, нормальное давление крови и т.д. При этом имеется в виду усредненный результат измерения тех или иных показателей в определенной популяции. Наиболее часто встречающиеся показатели считают нормой, а человека, показатели которого соответствуют норме, признают здоровым. Однако для этих показателей характерны значительные колебания в зависимости от условий окружающей среды, социально-бытовых условий, и поэтому они не всегда могут быть использованы для строго научного определения здоровья.

Всемирная организация здравоохранения в 1946 г. приняла следующее определение здоровья: «Здоровье – это состояние полного физического, психологического и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или физических дефектов». Конечно, это определение слишком общее и скорее отражает состояние, к которому следует стремиться. ***Здоровье – это прежде всего состояние организма, в котором отмечается соответствие структуры и функции, а также способность регуляторных систем поддерживать постоянство внутренней среды (гомеостаз).*** Здоровье выражается в том, что в ответ на действие повседневных раздражителей возникают адекватные реакции, которые по характеру и силе, времени и длительности свойственны большинству людей данной популяции. Заключение о здоровье или нормальном состоянии организма делают на основании антропометрических, физиологических и биохимических исследований. При оценке состояния здоровья человека имеют

значение не только анатомо-физиологические критерии, но и социальные, прежде всего степень участия в трудовой и общественной деятельности.

БОЛЕЗНЬ

Болезнь есть нарушение нормальной жизнедеятельности организма при действии на него повреждающих агентов, в результате чего понижаются его приспособительные возможности.

Это определение следует из положения, что нормальная жизнь есть результат постоянного приспособления организма к беспрерывно меняющимся условиям среды. При снижении этих возможностей болезнетворный фактор (чрезвычайный раздражитель) может вызвать такие изменения, которые ведут к нарушению главной функции человека – способности трудиться.

В болезни всегда существуют два противоположных процесса, два начала. Одно из этих начал И.П.Павлов назвал «физиологической мерой против болезни», а второе – «собственно патологическим, или поломом». Два начала болезни не существуют порознь, они мыслимы только в диалектическом единстве и борьбе. Например, при абсцессе мы наблюдаем признаки «полома» (гибель ограниченного участка ткани, боль), но тут же отмечаем и «меры против болезни», которые мобилизуют организм (эмиграция лейкоцитов, фагоцитоз, образование барьера вокруг очага и т.д.). При лихорадке наряду с высокой температурой тела, головной болью и другими явлениями, снижающими трудоспособность человека, наблюдаются более активная выработка антител, более энергичный фагоцитоз и т.д., т.е. «меры против болезни».

Даже при таком заболевании, как рак, когда, казалось бы, у организма нет никакой защиты, внимательный исследователь найдет ее. «Полом» и «мера против болезни» существуют неразрывно, и нет болезни, если нет этого единства. Полное отсутствие защитного механизма означает смерть. Полное отсутствие «полома» означает здоровье.

Из сказанного ясно, что болезнь есть единство двух противоположных тенденций (разрушительной и защитной), находящихся в постоянной борьбе. Эта борьба есть главное, что «создает» болезнь, придает ей определенную направленность, течение. Сложность заключается в том, что в процессе болезни иногда очень трудно отличить, что есть собственно болезнь и что есть защита. Умение различать их составляет едва ли не главную задачу врача. Применять ли жаропонижающие средства при лихорадке? Удалять ли миндалины при хроническом тонзиллите? Понижать ли артериальное давление при выраженном атеросклерозе? Правильную тактику врачу подскажет понимание болезни как единства и борьбы противоположностей. Нужно стремиться к тому, чтобы устранить «собственно патологическое» и в то же время стимулировать «защитное». Правда, это удается далеко не всегда. Часто лечебные мероприятия, направлен-

ные на подавление болезненного начала, в той или иной мере подавляют и защитные силы организма (например, радиотерапия при раке, побочные действия многих лекарственных средств).

В Берлине при входе в знаменитую больницу «Шарите» стоит памятник немецкому патологу Рудольфу Вирхову (1821–1902). Памятник привлекает внимание изображением основной идеи, выдвинутой великим ученым. Скульптор изобразил ее в виде двух борющихся фигур, одна из которых символизирует здоровье, другая – болезнь. Эта идея близка нашим сегодняшним представлениям о патогенезе болезни и понятна нам.

Формирование нового качества в болезни. Существует мнение, что болезнь не представляет собой ничего принципиально нового по сравнению с нормой. В свое время Р.Вирхов писал, что при болезни будет все то же самое, что и в норме, только в большем или меньшем количестве: больше клеток при опухоли, меньше – при анемии. Это он называл *гетерометрией*. При лейкозе набор клеток не меняется, только из костного мозга они (миелобласты) проникают в кровь, чего в норме не бывает (*гетеротопия*). Р.Вирхов различал еще *гетерохронию*, т.е. появление клеток не в свое время, например, мегалобласты в норме бывают только у эмбрионов, а при злокачественной анемии появляются и у взрослых.

Количественная характеристика болезни, представленная в «триаде Вирхова», является упрощенной. На самом деле болезнь несет в себе новое качество, которое является результатом количественных изменений. В организме могут появиться неизвестные в норме белки (S-гемоглобин, ферменты, антитела). Избыток и дефицит ферментов могут дать такие метаболические и структурные нарушения, которые бывают только при болезни. И.П.Павлов говорил, что «мир патологических явлений представляет собой бесконечный ряд всевозможных особенностей, т.е. не образующихся в нормальном течении жизни комбинаций физиологических явлений».

Анализ болезни по уровням абстракции. В патофизиологии принято рассматривать болезнь на четырех уровнях (рис. 1.1). На самом высоком уровне (четвертом) болезнь представляется как абстракция, философское обобщение. Например, «болезнь – жизнь в ненормальных условиях» (Р.Вирхов).

Третьим, более низким, уровнем обобщения является распространенное в патологии понятие о типических патологических процессах. Типическими, или типовыми, являются такие патологические процессы, которые развиваются по одинаковым законам независимо от особенностей причины, вызывающей их, локализации и вида животного. Хорошим примером этого является воспаление. Оно бывает и у лягушки, и у кролика, и у человека, причем основные закономерности его одинаковы. Поэтому так ценятся данные, полученные в эксперименте на животных, стоящих на различных ступенях эволюционной лестницы. Так формировалось общее представление о воспалении, лихорадке, гипоксии.

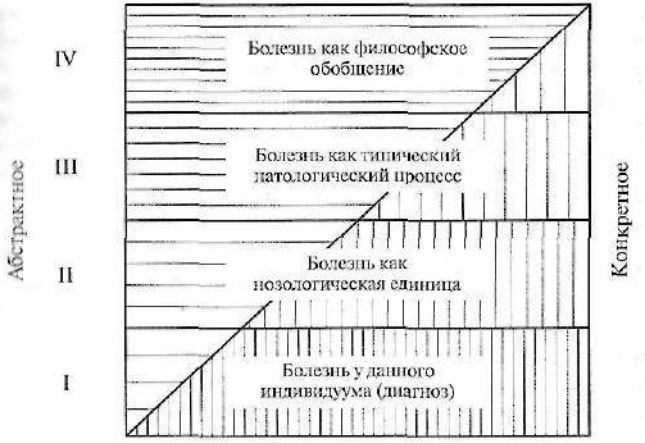


Рис. 1.1. Четыре уровня абстракции болезни и соотношение абстрактного и конкретного в в каждом из них (абстрактное – горизонтальная штриховка, конкретное – вертикальная).

Понятие о типических патологических процессах важно для врача в ходе его рассуждения от общего к частному, конкретному. Как уже было сказано, типический патологический процесс не связывают с какой-нибудь одной причиной, одним животным или органом. Конкретизация происходит в процессе дедуктивного мышления, когда врач точно устанавливает причину болезни (например, микобактерии туберкулеза), определяет пострадавший орган. Тогда совершается переход от абстракции третьего уровня (рис. 1.1) к более конкретному представлению о болезни, например, туберкулезе легких у человека или бруцеллезе кишок у овец. Это уже будет второй уровень анализа по степени обобщения, когда формируется *представление о нозологической форме болезни*.

В своей практической деятельности врач при анализе болезни должен от второго уровня абстракции перейти к первому, на котором достигается максимальная конкретизация не только причины болезни, локализации, вида организма, но и его индивидуальности. Так возникает представление о диагнозе заболевания у конкретного человека, например: воспаление – туберкулезное – легких – у больного Н. (пол, возраст и т.д.).

Болезнь человека и социальные факторы. Человек есть существо социальное, и потому его болезнь характеризуется целым рядом особенностей. Прежде всего это относится к причинам болезни. Для животного среда складывается из физических, химических и биологических факторов, для человека она обогащается, а вместе с тем и усложняется факторами социальными, причем их роль все возрастает.

Тревожные данные о росте сердечно-сосудистых заболеваний, неврозов во всем мире свидетельствуют о важной роли изменяющихся условий труда и быта (напряженный ритм городской жизни). Обращает на себя внимание и увеличение числа «чисто человеческих» заболеваний (инфаркт миокарда, бронхиальная астма и т.д.).

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

Таким образом, болезни человека и животных имеют много общего (отсюда значение экспериментального моделирования болезней) и в то же время различного. Единство социального и биологического создает ту особую картину, которая характеризует болезнь человека.

Человек зависит от природы, но не в меньшей степени природа зависит от человека. Это дает основание говорить об экологии человека. Прежде экология изучала лишь эволюционно сложившиеся процессы равновесия в природе (выживание, развитие, размножение). Теперь понятие «экология» без человека теряет свой смысл – настолько велико значение вмешательства человека в природу. Отрицательные последствия этого вмешательства (загрязнение среды, дефицит кислорода, пресной воды) включаются в понятие «причины болезней».

Кроме того, понятие «экология человека» имеет и другой, еще более важный, смысл. В нем заключены важнейшие проблемы и тенденции современности и прежде всего защита природы, охрана окружающей среды во имя здоровья человека.

Давая определение болезни, мы ищем критерии, которые были бы наиболее постоянны. Таким критерием по отношению к болезни человека является ограничение трудоспособности или потеря ее, т.е. нарушение самой важной социальной функции человека – трудоспособности.

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 С.П.Боткина: «Реакция организма на вредно действующие на него влияния внешней среды и составляет сущность болезни».

Принципы классификации болезней. В настоящее время насчитывается около тысячи болезней (нозологических форм). С течением времени их число меняется. Многие нозологические формы в настоящее время расчленяются. Некоторые болезни исчезают, другие появляются. Например, лучевая болезнь не существовала, пока не были применены рентгеновские лучи. Не было и космической медицины до начала эры космических полетов.

Классификация болезней основана на нескольких критериях.

1. *Этиологическая классификация* основывается на общности причины для группы заболеваний. Например, болезни инфекционные и неинфекционные. По этому принципу можно сгруппировать болезни, причиной которых является интоксикация (пищевая, профессиональная), генные и хромосомные мутации (наследственные болезни) и др.

2. *Топографо-анатомическая классификация* осуществляется по органному принципу: болезни сердца, почек, уха и т.д. Эта классификация не раз подвергалась серьезной критике на том основании, что органной болезни вообще не бывает: любое местное повреждение неизбежно вовлекает в реакцию весь организм. Тем не менее эта классификация распространена, так как она удобна практически. Кроме того, она отвечает современной тенденции в специализации врачебной помощи. Эта классификация сочетается с классификацией по функциональным системам: болезни системы крови, системы пищеварения, опорно-двигательного аппарата и т.д.

3. *Классификация болезней по возрасту и полу* различает детские болезни (в частности болезни новорожденных), болезни старческого возраста. В последнее время геронтология и гериатрия выделились в самостоятельные науки, значение которых возрастает в связи с увеличением продолжительности жизни населения и повышением числа больных пожилого возраста. Специальным разделом медицины является гинекология.

4. *Экологическая классификация* болезней исходит из условий обитания человека. Температура воздуха, атмосферное давление, солнечное освещение, чередование дня и ночи влияют на состояние здоровья населения определенных регионов (например, Крайний Север или тропики). Это краевая, или географическая, патология (малярия, серповидно-клеточная анемия и др.).

5. *Классификация по общности патогенеза:* аллергические, воспалительные болезни, опухоли.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС, ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ

Патологический процесс — это сочетание местных и общих реакций, возникающих в организме в ответ на повреждающее действие болезнетворного агента. Развитие патологического процесса зависит как от этиологического фактора, так и от реактивных свойств организма. Повреждающий агент может прекратить свое действие, а патологический процесс развивается в соответствии с программой, выработавшейся в эволюции и передающейся по наследству (например, острое воспаление).

Патологическое состояние — это патологический процесс, развивающийся более медленно. Наблюдающиеся при этом болезненные нарушения мало динамичны. Они остаются почти неизменными в течение длительного времени (годы, десятилетия). Патологическое состояние часто является следствием патологического процесса. Так, воспаление роговицы может закончиться образованием бельма,

которое остается на всю жизнь. Язва желудка (патологический процесс) может закончиться рубцом и сужением привратника (патологическим состоянием). Возможно и обратное, т.е. переход патологического состояния в патологический процесс. Например, на месте послеожогового рубца под влиянием канцерогенных факторов может образоваться раковая опухоль.

Наличие в организме патологического процесса или патологического состояния еще не означает болезни в полном ее объеме. Но это может случиться, если организм ослаблен или процесс приобретает большое распространение и особую агрессивность. Например, воспаление волосяного мешочка – фурункул – есть патологический процесс на коже, но не болезнь. Возникновение множественных фурункулов может дать развернутую картину болезни с лихорадкой, интоксикацией и т.д.

Типические патологические процессы развиваются по одинаковым основным закономерностям независимо от особенностей, причины, локализации, вида животного. Иными словами, типические, или типовые, патологические процессы протекают в основных чертах одинаково при различных патогенных воздействиях, в различных органах и у различных животных – это воспаление, лихорадка, опухоли, гипоксия, голодание, гиперемия, тромбоз, эмболия. То обстоятельство, что все животные и в том числе человек одинаково (в основном) голодают, одинаково реагируют на недостаток кислорода, что у всех животных по одинаковым законам развивается воспаление, свидетельствует о том, что все эти процессы сформировались в эволюции и возможность их развития передается по наследству. Конечно, воспаление или опухоли у разных видов животных имеют свои особенности, но задача патологической физиологии – не заниматься деталями, а находить общие признаки и приблизиться таким образом к пониманию закономерностей их развития.

ОСНОВНЫЕ ПЕРИОДЫ (СТАДИИ) РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ

В развитии болезни обычно различают четыре периода (стадии): латентный, продромальный, период разгара болезни и исход, или период окончания болезни. Такая периодизация сложилась в прошлом при клиническом анализе острых инфекционных болезней (брюшной тиф, скарлатина и т.д.). Другие болезни (сердечно-сосудистые, эндокринные, опухоли) развиваются по иным закономерностям, и потому приведенная периодизация к ним мало применима. А.Д.Адо выделяет три стадии развития болезни: начало, стадию собственно болезни, исход.

Латентный период (применительно к инфекционным болезням – инкубационный) длится от момента воздействия причины до появления первых клинических признаков болезни. Этот период может быть коротким, как при действии боевых отравляющих веществ, и очень длинным, как при проказе (несколько лет). В этот период происходит мобилизация защитных сил организма, направ-

ленных на компенсацию возможных нарушений, уничтожение болезнетворных агентов либо удаление их из организма. Особенности латентного периода важно знать при проведении профилактических мероприятий (изоляции в случае инфекции), а также для лечения, нередко эффективного только в этом периоде (бешенство).

Продромальный период – это отрезок времени от первых признаков болезни до полного проявления ее симптомов. Иногда этот период проявляется ярко (крупозная пневмония, дизентерия), в других случаях характеризуется наличием слабых, но четких признаков болезни. При горной болезни, например, это беспричинное веселье (эйфория), при кори – пятна Бельского–Коплика–Филатова и т.д. Все это важно для дифференциальной диагностики. В то же время выделение продромального периода при многих хронических заболеваниях 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, гликозурия, полиурия) при сахарном диабете. Продолжительность этого периода для ряда болезней (крупозная пневмония, корь) определяется сравнительно легко. При хронических болезнях с их медленным течением смена периодов неуловима. При таких болезнях, как туберкулез, сифилис, бессимптомное течение процесса чередуется с его обострением, причем новые обострения иногда заметно отличаются от первичных проявлений болезни.

Исход болезни. Наблюдаются следующие исходы болезни: выздоровление (полное и неполное), рецидив, переход в хроническую форму, смерть.

Выздоровление – процесс, который ведет к ликвидации нарушений, вызванных болезнью, и восстановлению нормальных отношений организма со средой, у человека – прежде всего к восстановлению трудоспособности.

Выздоровление бывает полное и неполное. *Полное выздоровление* – это состояние, при котором исчезают все следы заболевания и организм полностью восстанавливает свои приспособительные возможности. Выздоровление не всегда означает возврат к исходному состоянию. В результате болезни могут появиться и сохраняться в дальнейшем изменения со стороны различных систем, в том числе иммунной.

При *неполном выздоровлении* выражены последствия болезни. Они остаются надолго или даже навсегда (сращение листков плевры, сужение митрального отверстия). Разница между полным и неполным выздоровлением относительна. Выздоровление может быть практически полным, несмотря на стойкий анатомический дефект (например, отсутствие одной почки, если вторая полностью компенсирует ее функцию). Не следует думать, что выздоровление начинается после того, как миновали предшествующие стадии болезни.

Процесс выздоровления начинается с момента возникновения болезни.

Представление о механизмах выздоровления формируется на основании общего положения о том, что болезнь есть единство двух противоположных явлений – собственно патологического и защитно-компенсаторного. Преобладание одного из них решает исход болезни. Выздоровление наступает тогда, когда комплекс приспособительных реакций оказывается достаточно сильным, чтобы компенсировать возможные нарушения. Из механизмов выздоровления различают срочные (аварийные) и долговременные. К срочным относятся такие рефлекторные защитные реакции, как изменения частоты дыхания и сердечных сокращений, выделение адреналина и глюкокортикоидов при стрессовых реакциях, а также все те механизмы, которые направлены на сохранение постоянства внутренней среды (pH, содержание глюкозы в крови, давление крови и т.д.). *Долговременные реакции* развиваются несколько позже и действуют на протяжении всего заболевания. Это прежде всего включение резервных возможностей функциональных систем. Сахарный диабет не возникает при потере даже $^3/_4$ панкреатических островков. Человек может жить с одним легким, с одной почкой. Здоровое сердце при нагрузке может выполнять работу в пять раз бóльшую, чем в состоянии покоя.

Усиление функции нарастает не только вследствие включения ранее не работавших структурно-функциональных единиц органов (например, нефронов), но также в результате повышения интенсивности их работы, что, в свою очередь, вызывает активизацию пластических процессов и увеличение массы органа (гипертрофия) до уровня, когда нагрузка на каждую функционирующую единицу не превышает нормальную.

Включение компенсаторных механизмов, как и прекращение их деятельности, зависит прежде всего от нервной системы. П.К.Анохин сформулировал представление о функциональных системах, специфически компенсирующих функциональный дефект, вызванный повреждением. Эти функциональные системы образуются и работают по определенным принципам:

1. Сигнализация о возникшем нарушении, ведущая к включению соответствующих компенсаторных механизмов.

2. Прогрессирующая мобилизация запасных компенсаторных механизмов.

3. Обратная афферентация о последовательных этапах восстановления нарушенных функций.

4. Формирование в центральной нервной системе такой комбинации возбуждений, которая определяет успешное восстановление функций в периферическом органе.

5. Оценка адекватности и прочности конечной компенсации в динамике.

6. Распад системы за ненадобностью.

Последовательность этапов компенсации можно проследить на примере хромоты при повреждении одной ноги: 1) сигнализация о нарушении равно-

вести из преддверно-улиткового органа; 2) перестройка работы моторных центров и мышечных групп с целью сохранения равновесия и возможности передвижения; 3) вызванные стабильным анатомическим дефектом постоянные комбинации афферентаций, поступающих в высшие отделы центральной нервной системы, и образование временных связей, обеспечивающих оптимальную компенсацию, т.е. возможность ходьбы с минимальной хромотой.

Рецидив – новое проявление болезни после кажущегося или неполного ее прекращения, например возобновление приступов малярии после более или менее длительного интервала. Наблюдают рецидивы воспаления легких, колита и т.д.

Переход в хроническую форму означает, что болезнь протекает медленно, с длительными периодами ремиссии (месяцы и даже годы). Такое течение болезни определяется вирулентностью возбудителя и главным образом реактивностью организма. Так, в старческом возрасте многие болезни приобретают хронический характер (хроническая пневмония, хронический колит).

Терминальные состояния – постепенное прекращение жизни даже при, казалось бы, мгновенной смерти. Значит, смерть есть процесс, и в нем можно выделить несколько стадий (терминальных состояний): преагонию, агонию, клиническую и биологическую смерть.

Преагония может быть различной продолжительности (часы, сутки). В этот период наблюдаются одышка, снижение артериального давления (до 7,8 кПа – 60 мм рт.ст. и ниже), тахикардия. У человека отмечается затемнение сознания. Постепенно преагония переходит в агонию.

Агония (от греч. agon – борьба) характеризуется постепенным выключением всех функций организма и в то же время крайним напряжением защитных механизмов, утрачивающих уже свою целесообразность (судороги, терминальное дыхание). Продолжительность агонии – 2–4 мин, иногда больше.

Клинической смертью называют такое состояние, когда все видимые признаки жизни уже исчезли (прекратились дыхание и работа сердца, однако обмен веществ, хотя и минимальный, еще продолжается). На этом этапе жизнь может быть восстановлена. Именно поэтому стадия клинической смерти привлекает особое внимание клиницистов и экспериментаторов.

Биологическая смерть характеризуется необратимыми изменениями в организме.

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

Умирание представляет собой распад целостности организма. Он перестает быть саморегулирующейся системой. При этом сначала разрушаются системы, которые объединяют организм в единое целое, прежде всего – нервная система. В то же время низшие уровни

регуляции в какой-то мере сохраняются. В свою очередь, отмечается определенная очередность умирания различных отделов нервной системы. Наиболее чувствительна к гипоксии кора большого мозга. При асфиксии или при острой кровопотере сначала наблюдается активизация нейронов. В связи с этим возникают двигательное возбуждение, учащение дыхания и пульса, повышение артериального давления. Затем наступает торможение в коре, имеющее защитное значение, так как на некоторый срок может сохранить клетки от гибели. При дальнейшем умирании процесс возбуждения, а затем торможения и истощения распространяется ниже, на стволовую часть головного мозга и на ретикулярную фармацию. Эти филогенетически более древние отделы мозга наиболее устойчивы к кислородному голоданию (центры продолговатого мозга могут переносить гипоксию в течение 40 мин).

В такой же последовательности происходят изменения в других органах и системах. При смертельной кровопотере, например, в течение первой минуты дыхание резко углубляется и учащается. Затем нарушается его ритм, вдохи становятся то очень глубокими, то поверхностными. Наконец, возбуждение дыхательного центра достигает максимума, что проявляется особенно глубоким дыханием, которое имеет выраженный инспираторный характер. После этого дыхание ослабляется или даже приостанавливается. Эта терминальная пауза длится 30–60 с. Затем дыхание временно возобновляется, приобретая характер редких, сначала глубоких, а потом все более поверхностных вздохов. Вместе с дыхательным центром активизируется сосудодвигательный. Тонус сосудов повышается, сокращения сердца усиливаются, но вскоре прекращаются, и тонус сосудов снижается.

Важно отметить, что после прекращения работы сердца система, генерирующая возбуждение, продолжает функционировать еще довольно долго. На ЭКГ биотоки отмечаются в течение 30–60 мин после исчезновения пульса.

В процессе умирания происходят характерные изменения обмена веществ, обусловленные главным образом все углубляющимся кислородным голоданием. Окислительные пути метаболизма блокируются, и организм получает энергию за счет гликолиза. Включение этого древнего типа обмена веществ имеет компенсаторное значение, но низкая его эффективность неизбежно приводит к декомпенсации, усугубляющейся ацидозом. Наступает клиническая смерть. Прекращаются дыхание, кровообращение, исчезают рефлексы, но обмен веществ, хотя и на очень низком уровне, все еще продолжается. Этого достаточно для поддержания «минимальной жизни» нервных клеток. Именно этим объясняется обратимость процесса клинической смерти, т.е. в этом периоде возможно оживление.

Весьма важным является вопрос о сроках, в течение которых возможна и целесообразна реанимация. Ведь оживление оправдано

только в случае восстановления психической детельности. В.А.Неговский и другие исследователи утверждают, что положительных результатов можно достичь не позднее, чем через 5–6 мин после начала клинической смерти. Если процесс умирания продолжается долго, приводя к истощению резервов креатинфосфата и АТФ, то период клинической смерти еще короче. Наоборот, при гипотермии оживление возможно даже через час после наступления клинической смерти. *В лаборатории Н.Н.Сиротинина было показано*, что оживить собаку можно через 20 мин после смерти в результате кровотечения с последующим полным восстановлением психической деятельности. Следует, однако, иметь в виду, что в мозге человека гипоксия вызывает бóльшие изменения, чем в мозге у животных.

Реанимация, или оживление, организма включает ряд мероприятий, которые направлены прежде всего на восстановление кровообращения и дыхания: массаж сердца, искусственная вентиляция легких, дефибрилляция сердца. Последнее мероприятие требует наличия соответствующей аппаратуры и может быть проведено в специальных условиях.

Глава II. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология (от греч. aetia – причина, logos – учение) – ***это учение о причинах и условиях возникновения болезни.***

Первый вопрос, который возникает при столкновении врача с болезнью, касается ее причины. Найти причину болезни означало бы найти путь к лечению и профилактике ее. Однако этот вопрос часто оказывается очень нелегким и в разное время решался в медицине по-разному. Это определялось общим уровнем развития науки, а также мировоззрением врачей, т.е. той методологической позицией, на которой они стояли.

В период, когда медицина как наука еще не существовала, и в начале ее развития за причину болезней принимали злого духа, который вселялся в человека и причинял ему страдания. Религия поощряла эти представления, проповедовала, что избавиться от болезни можно, изгнав злого духа при помощи божественного начала. Существовало и другое представление, согласно которому болезнь есть результат гнева божества, которое надо умилостивить молитвой и жертвоприношением.

Положение особенно изменилось к началу XIX в., когда были найдены возбудители многих инфекционных болезней. Открытия Пастера, Коха и других ученых того времени имели важное значение для материалистического понимания этиологии болезней. Под влиянием этих открытий значительно усилились дальнейшие поиски причин болезней.

В связи с этим в этиологии возник и получил на некоторое время широкое распространение взгляд на причинность в медицине, известный под названием монокаузализма.

Монокаузализм (от греч. monos – один, causa – причина) – это такое направление в этиологии, согласно которому всякая болезнь имеет одну-единственную причину и столкновение организма с этой причиной должно непременно привести к болезни. На первый взгляд, это кажется убедительным, но, как оказалось, эта убедительность только кажущаяся. Во-первых, далеко не всякая болезнь вызывается бактериями. Кроме того, наличие микроорганизмов в организме еще не означает болезнь. В организме в течение длительного времени могут находиться возбудители инфекции, а человек остается здоровым (бациллоносительство).

При вскрытии трупов людей, умерших не от туберкулеза, обнаружено, что у 95% из них имеется первичный аффект. Это объясняется тем, что они когда-то были инфицированы микобактериями туберкулеза, но при жизни явных признаков туберкулеза у них не было.

Далее оказалось, что при заражении группы людей одним и тем же видом патогенных микробов реакция их нередко различна: одни заболевают тяжелой формой болезни, другие – легкой, третьи не заболевают. Эти наблюдения поколебали концепцию монокаузализма.

Монокаузализм основан на метафизических принципах в философии и не мог указать правильный путь решения проблемы. Монокаузализм не учитывал взаимодействие болезнетворного фактора и организма, изменчивость первого и огромные защитные возможности второго. Он не учитывал и того, что причина болезни действует не одна. Вместе с ней организм испытывает влияние и многих других факторов, которые могут способствовать или препятствовать действию причины.

Монокаузализм как этап в учении о причинах болезней был закономерен и необходим, поскольку отражал более прогрессивные взгляды на причины болезней. Но метафизический материализм не мог способствовать решению проблемы.

В начале XX столетия приобрела широкое распространение другая доктрина, известная под названием кондиционализма.

Кондиционализм (от греч. conditio – условие) представляет собой направление в патологии, основные положения которого заключаются в следующем: механическое понятие причинности, как и каузальное мышление вообще, стали догмой и изжили себя. Истинно научный подход заключается не в поисках причин болезней, а в рассмотрении всей совокупности условий, в которых эта болезнь проявилась. Все условия принципиально равнозначны.

Ферворн утверждал, что причин болезней не существует и поиски их бесполезны. Ищущий причину лишь обнаруживает недостаточность своего мышления, он уподобляется дикарю, который думает, что «после этого» означает «вследствие этого», например причиной дня является ночь. На самом же деле болезнь является следствием множества разных факторов, и ни один из них не может быть выделен, возвышен над другими и назван причиной. Все эти факторы суть условия, и полный анализ может быть достигнут только тогда, когда они все будут изучены. Выделение одного из факторов ничего не меняет, так как является субъективным мнением врача.

Кажущаяся убедительность этих доводов привлекла в свое время внимание многих исследователей, да и ныне кондиционализм имеет большое распространение, особенно на Западе. На самом же деле кондиционализм – учение идеалистическое.

Философской базой, на которой возник кондиционализм, является махизм. Ферворн называл Маха своим духовным отцом. Как махизм, так и кондиционализм носят субъективно-идеалистический характер, поскольку отрицают объективное существование законов природы. Они утверждают, что закономерность порождается субъективной деятельностью человека. Мах писал, что материя как объективная реальность не существует. Ферворн, вторя ему, говорил, что причин болезней нет и поиски их бесполезны.

Кондиционализм обезоруживает врача. Раз нет причины, нет необходимости искать ее и бороться против нее. В то же время изучение всех условий болезни практически невозможно. Таким образом, кондиционализм, как и всякая идеалистическая концепция, несостоятелен.

Диалектико-материалистическое представление о причинности в патологии опирается на основные положения материалистической диалектики:

1. Все явления в природе имеют свою причину.

2. Причина материальна, она существует вне и независимо от нас.

3. Причина болезни взаимодействует с организмом, т.е. изменяя его, она изменяется и сама.

4. Причина придает процессу (болезни) специфичность.

5. Причина действует в определенных условиях, которые могут повлиять на конечный эффект.

Самым важным в данном представлении является признание объективной реальности причины. Далее – взаимодействие причины и организма. Это необходимо подчеркнуть, поскольку никакой материальный фактор (микроорганизм, канцероген, яд) не является причиной болезни (фурункулеза, рака, отравления) до тех пор, пока он не подействовал на организм и последний не среагировал. При этом меняются обе стороны: в организме, например, вырабатываются антитела, в микробе происходят мутации и меняются наследственные свойства. Строго говоря, причины вне взаимодействия нет. Когда спрашивают, что есть причина – вещь или взаимодействие, правильно было бы ответить: взаимодействие вещей.

Важно отметить также, что причина действует на организм непременно в конкретных условиях: или способствующих действию причины, или препятствующих ему.

Наконец, причиной можно назвать только то, что придает патологическому процессу специфичность, т.е. среди множества факторов, действующих на организм, есть один, который придает процессу своеобразные, неповторимые черты. Все остальное есть условия. Стоя на этих позициях, исследователь ищет причину и, найдя ее, определяет пути устранения не только болезни, но самой возможности ее возникновения. И сколь ни важны условия возникновения болезни, они не могут создать нозологической единицы. Туберкулез может возникнуть только при действии микобактерии туберкулеза (палочки Коха). Она и есть причина данной болезни, в развитии которой, несомненно, важную роль играют наследственная предрасположенность, условия труда и быта и другие внешние и внутренние условия.

Если же причина болезни в настоящее время неизвестна (например, рак) или если еще не выделен из многих известных факторов один, удовлетворяющий перечисленным выше требованиям, тогда в борьбе с заболеванием может быть эффективно устранение какого-либо условия (например, осушение болот, где размножается малярийный комар). Можно вылечить больного, повысив его неспецифическую резистентность. Однако нельзя сказать, что причиной пневмонии является ослабление организма, а не пневмококк.

В последнее время в медицинской практике широко применяется термин «*факторы риска*». Так, при анализе причин атеросклероза называют ожирение, курение, гиподинамию, наследственные дефекты ферментов, стресс, сахарный диабет. Это помогает из огромного количества внутренних и внешних факторов выделить такие,

которые имеют ближайшее отношение к формированию данного заболевания. В то же время следует иметь в виду, что к факторам риска относят такие, которые являются причинами или условиями или даже звеньями патогенеза данного заболевания, требующими дальнейшего разделения и самостоятельного анализа.

Условия возникновения болезни. Взаимодействие причины болезни с организмом всегда происходит в определенных условиях. Отличие условий от причины состоит в том, что причина одна, а условий много и что последние не обязательны для возникновения болезни и не придают ей специфичности. Как ни важны для возникновения туберкулеза такие факторы, как питание, условия труда и быта, все же не они определяют появление именно туберкулеза. Нарушения питания, влияя на иммунологическую реактивность организма, могут иметь значение в возникновении различных инфекционных болезней, но только микобактерия туберкулеза вызывает туберкулез, является его причиной.

Различают условия, способствующие действию причины и препятствующие ему. Например, способствуют возникновению болезни перенапряжение нервной системы, нарушение режима труда и отдыха, нерегулярное питание, алкоголизм, наследственная предрасположенность и т.д., препятствуют – правильно построенный режим дня, рациональное питание, закаливание организма, улучшение экологической обстановки и др.

УЧЕНИЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ

Патогенез (от греч. pathos – страдание, genesis – происхождение) – ***это механизм развития и исхода болезни.***

В то время как этиология трактует вопросы, касающиеся причин и условий возникновения болезни, патогенез включает в себя все, что происходит после действия причины. Иногда причина, совершив акт агрессии, исчезает (травма, ожог, радиация). Тогда отчетливо видно различие между этиологией и патогенезом во временном аспекте: сначала этиология, потом патогенез, сначала «почему», а потом «как, каким образом». Чаще причина продолжает свое действие в процессе развития болезни. Такая картина особенно характерна для инфекционных заболеваний.

Причинно-следственная связь. В патогенезе болезни можно выделить ряд этапов или звеньев, которые связаны между собой причинно-следственными отношениями. Это значит, что изменения, возникшие в процессе заболевания, становятся причинами новых нарушений, «... причины и следствия постоянно меняются местами: то, что здесь или теперь является причиной, становится там или тогда следствием и наоборот»[1]. Например, первое звено в патогенезе травматического шока – боль. Сильная боль приводит к угнетению жизненно важных центров, в частности к снижению артериального

[1] Маркс К., Энгельс Ф. – Соч., 2-е изд., т. 20, с. 22.

давления, что является причиной кислородного голодания. Гипоксия головного мозга приводит к еще большему угнетению сосудодвигательного центра и еще большему снижению 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 кишок тормозит их 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, так как позволяет врачу целеустремленно вмешиваться в развитие болезни. При этом надо учитывать, что не все звенья патогенеза одинаково важны — среди них есть главные и второстепенные. Главным звеном патогенеза называют тот процесс, который необходим для развертывания всех остальных. Своевременная ликвидация главного звена приводит к устранению процесса в целом. Так, при сахарном диабете главным звеном патогенеза является недостаток инсулина. Ликвидация его (введение гормона) приводит к исчезновению других проявлений болезни (гипергликемия, кетоз, кома). При остром панкреатите имеется множество нарушений со стороны всех систем, но главным звеном является активация протеолитических ферментов поджелудочной железы, повреждающих ткань ее и других органов. Самое эффективное в данном случае — ингибирование протеиназ.

Местное и общее. Анализ патогенеза болезни требует четкого понимания соотношения между общим и местным, от чего в известной степени зависит эффективность лечебных мероприятий. В единстве общего и местного надо найти ведущую сторону, которая определяет тенденцию процесса. Если, скажем, установлено, что кариес зуба поддается местному лечению, то достаточно поставить пломбу. Если же кариес является результатом общих нарушений минерального и белкового обмена, то и лечение должно быть прежде всего общим.

Соотношение между общим и местным меняется во времени. Местное (фурункул) может распространиться и стать общим (сепсис), общий патологический процесс благодаря защитным силам организма может ограничиться, локализоваться и исчезнуть.

Форма и функция. Болезнь всегда имеет то или иное морфологическое выражение. 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» с течением времени уменьшается. Изменяется и понятие о морфологическом субстрате болезней. Создатель патологической анатомии Р.Вирхов начинал исследование трупа, рассекая его ножом, затем применял микроскоп. Ныне морфологи пользуются сложными современными оптическими и электронными микроскопами, фиксируют изменения не только на клеточном, но и субкле-

целом уровне. Наконец, в настоящее время интенсивно развивается *молекулярная патология*. Установлено, что многие болезни являются результатом структурных дефектов макромолекул (молекулярная патология). Сочетание функциональных и морфологических исследований дает более полное представление о болезни. Согласно известному положению морфологические и физиологические явления, форма и функция взаимно обусловливают друг друга.

Общее (неспецифическое) и специфическое. В болезни всегда можно различить признаки (симптомы), характерные только для данной болезни (например, иррадиирующая боль при стенокардии), а также признаки, характерные для многих болезней или даже для всех. Эти общие, неспецифические реакции организма возникли в эволюции и передаются по наследству. Их смысл состоит в защите организма, и они пускаются в ход всякий раз, когда возникает патологическая ситуация. Таких неспецифических реакций по крайней мере пять, и все они развиваются с участием нервной или же нервной и эндокринной систем: патологический парабиоз, патологическая доминанта, неврогенная дистрофия, нарушение кортико-висцеральной динамики и стресс.

Парабиоз – это застойное, нераспространяющееся возбуждение, которое возникает при повреждении возбудимой ткани. Имеет значение, например, в патогенезе некоторых форм сердечной блокады.

Доминанта, т.е. наличие в центральной нервной системе господствующего очага возбуждения, который как бы подчиняет себе все другие центры, может обусловливать многие патологические явления при психических заболеваниях (например, бред преследования). Доминантой можно объяснить обострение боли всякий раз, когда на организм действует даже индифферентный раздражитель (например, свет, звук). При бронхиальной астме и гипертонической болезни в головном мозге возникают застойные очаги возбуждения, которые отвечают на любое раздражение спазмом бронхов (в первом случае) или сужением сосудов.

Отечественной науке принадлежит большая заслуга в установлении *связи между корой большого мозга и внутренними органами* (К.М.Быков). Связь эта прежде всего регуляторная, положительная, но она может выступать и как патогенетический фактор. Нельзя понять, как развивается язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки или, скажем, базедова болезнь, если не учитывать того, что желудок и щитовидная железа теснейшим образом связаны с нервной системой. При нарушении функции нервной системы (прежде всего коры головного мозга) именно эти органы могут стать мишенями патологической импульсации.

В патогенез включается также *нарушение трофической функции нервной системы*. А.Д.Сперанский считал, что нет ни одной болезни, в которой бы ни играл роли трофический компонент. При таких совсем разных заболеваниях, как сахарный диабет и туберкулез, именно от нервной системы, от ее трофической функции зависит в одном

случае чувствительность ткани к инсулину, а в другом – ее резистентность к туберкулезной палочке.

Представление о неспецифическом в болезни достигло особого развития в учении Селье о *стрессе*. Автор показал, что разнообразные раздражители (тепло, холод, токсин, боль) всегда вызывают стандартную, неспецифическую реакцию. Во всех случаях это выброс кортикотропина – гормона гипофиза, на который кора надпочечников отвечает повышенной выработкой гормонов. Если действие агентов не слишком длительно и не слишком сильно, гормоны надпочечников только помогают организму адаптироваться к обстоятельствам. Если же действие повреждающего агента чрезмерно, развивается болезнь или наступает смерть.

Что касается *специфического* в патогенезе, т.е. тех признаков, по которым ставится диагноз, то здесь первостепенную роль играет этиологический фактор. На общее, одинаковое наслаивается особенное. Причина как бы вышивает свой узор на общем фоне.

Кроме того, следует иметь в виду те пять факторов патогенеза (парабиоз, доминанта, кортико-висцеральные связи, нервно-трофическая функция, стресс), которые сами по себе неспецифичны, но в сложной комбинации между собой также могут давать особенное именно для данной болезни.

Таким образом, каждая болезнь есть сплав специфического и неспецифического, особенного и общего.

Адаптация и компенсация. *Адаптация* – приспособление организма к условиям существования. Механизмы адаптации выработаны в эволюции и направлены на сохранение гомеостаза. Так, при подъеме на высоту наблюдается увеличение количества эритроцитов в крови, при увеличенной работе отмечается гипертрофия сердца и т.д. Говорят об адаптации к темноте, теплу, холоду, гипоксии. Адап-

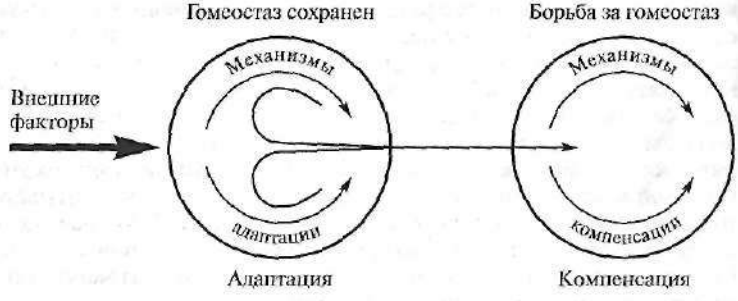


Рис. 2.1. Соотношение адаптации и компенсации в норме и при болезни.

Слева в кружке представлены адаптационные механизмы, которые действуют в пределах нормы. При болезни их недостает и тогда к ним присоединяются другие – компенсаторные (слева в кружке). Стрелка показывает, что адаптационные механизмы продолжают действовать и при болезни.

приспособительные механизмы всегда наготове и включаются в ответ на соответствующий сигнал. В этом и состоит их гомеостатическая роль.

Совсем другая ситуация складывается при болезни. Тогда воздействие патогенного фактора так велико, что обычных адаптационных механизмов уже недостаточно и гомеостаз нарушается. Меняется температура тела, содержание сахара в крови, pH. Начинаются разрушительные явления в тканях. Здесь в реакцию организма включаются, кроме адаптивных, еще и другие механизмы, которые называются компенсаторными. Последние тоже возникают в процессе эволюционного развития, но отличаются от адаптационных как в количественном, так и в качественном отношении. Задачи у них тоже разные. Адаптация обеспечивает постоянство основных физиологических параметров, т.е. гомеостаз в норме, компенсация же есть борьба за гомеостаз в условиях, когда он уже нарушен и возможно его дальнейшее нарушение.

Строго говоря, когда болезнь уже началась, разграничить адаптационные и компенсаторные механизмы невозможно: они существуют и действуют вместе, но решающую роль играют последние. Недаром Ю.Конгейм говорил, что болезнь есть жизнь в ненормальных условиях, возможная благодаря компенсаторным приспособлениям. Соотношение между адаптацией и компенсацией схематически представлено на рисунке 2.1.

Глава III. ПАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

Многочисленные факторы внешней среды (физические, химические, биологические), с которыми постоянно сталкивается человек, могут стать болезнетворными, если сила их воздействия превосходит адаптационные возможности организма, а также в случае изменения его реактивности.

ДЕЙСТВИЕ МЕХАНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Механическая травма – это повреждение тканей твердыми телами или распространением взрывной волны. Характер повреждения может быть различным и местно проявляется в виде разрывов, ушибов, переломов, раздавливания или их комбинации. Местные последствия зависят также от сочетания травмы с кровопотерей, разрывом кожи, повреждением нервных стволов. Еще большее значение имеют общие нарушения, которые в тяжелой степени проявления носят характер травматического шока (см. главу XIX – «Патологическая физиология системного кровообращения»).

ДЕЙСТВИЕ ТЕРМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Действие низкой температуры на организм может привести к снижению температуры тела и развитию патологического процесса – гипотермии.

В развитии гипотермии различают две стадии. Сначала, несмотря на низкую температуру окружающей среды, температура тела не снижается, а поддерживается на исходном уровне благодаря включению компенсаторных реакций, обусловливающих перестройку терморегуляции. Этот период охлаждения называется стадией компенсации. Из большого разнообразия терморегуляторных приспособлений в первую очередь включаются механизмы физической терморегуляции, направленные на *ограничение теплоотдачи*. Отдача тепла в окружающую среду, как известно, совершается путем излучения, конвекции, проведения и испарения. В условиях холода теплоотдача ограничивается благодаря спазму сосудов кожи и уменьшению потоотделения. У животных важную роль играет шерсть (волоски поднимаются и образуется теплоизолирующий слой воздуха). У человека эта реакция сохранилась в рудиментарном виде («гусиная» кожа) и, естественно, не имеет значения в поддержании температуры тела, а только свидетельствует о напряжении механизмов терморегуляции. Очень характерно изменение позы животного, которое на холоде «сворачивается в клубок». Этих реакций, направленных на уменьшение отдачи тепла, может быть достаточно для сохранения температуры тела.

При более интенсивном и продолжительном действии холода включаются механизмы химической терморегуляции, направленные на *увеличение теплопродукции*. Появляется мышечная дрожь, усиливается обмен веществ, увеличивается распад гликогена в печени и мышцах, повышается содержание глюкозы в крови. Потребление кислорода увеличивается, усиленно функционируют системы, обеспечивающие доставку кислорода к тканям.

Обмен веществ не только повышается, но и перестраивается. Дополнительный выход энергии в виде тепла обеспечивается как за счет усиления окислительных процессов, так и за счет разобщения окисления и сопряженного с ним фосфорилирования. Этот механизм способствует экстренному согреванию, однако, как известно, связан с уменьшением количества макроэргов, необходимых для осуществления функций. Следовательно, разобщение окисления и фосфорилирования не может обеспечить длительную адаптацию к холоду и тем более активную деятельность в условиях холода. Последнее может быть достигнуто путем увеличения мощности митохондриальной системы. Экспериментально доказано, что у животных, адаптированных к холоду, повышена активность ферментов цикла трикарбоновых кислот и дыхательной цепи, а электронно-микроскопически обнаружено увеличение количества митохондрий. Биогенез этих органелл связан с активизацией генетического аппарата клетки, увеличением синтеза нуклеиновых кислот и белка (Ф.З.Меерсон).

Сложная перестройка в организме, обеспечивающая постоянство температуры тела в условиях холода, происходит при участии *нейрогуморальных регуляторных механизмов, которые схематически* можно представить следующим образом.

Терморецепторы кожи воспринимают холодовое раздражение и по чувствительным путям посылают импульсы в гипоталамус, где расположен центр терморегуляции, и в высшие отделы центральной нервной системы. Отсюда в обратном направлении поступают сигналы к различным органам и системам, принимающим участие в поддержании температуры тела. По двигательным нервам импульсы поступают к мышцам, в которых развиваются терморегуляторный тонус и дрожь. По симпатическим нервам возбуждение достигает мозгового вещества надпочечников, где усиливается секреция адреналина. Адреналин способствует сужению периферических сосудов и стимулирует распад гликогена в печени и в мышцах. Важным фактором является включение в терморегуляцию гипофиза, а через его тропные гормоны – щитовидной железы и коры надпочечников. Гормон щитовидной железы повышает обмен веществ, увеличивает теплопродукцию, активизирует биогенез митохондрий. Гликокортикоиды стимулируют образование углеводов из белков.

В условиях длительного или интенсивного действия холода возможны перенапряжение и истощение механизмов терморегуляции, после чего температура тела снижается и наступает вторая стадия охлаждения – стадия декомпенсации, или собственно гипотермия.

В этом периоде, кроме снижения температуры тела, отмечается снижение обменных процессов и потребления кислорода; жизненно важные функции угнетены. Нарушение дыхания и кровообращения приводит к кислородному голоданию, угнетению функций центральной нервной системы, снижению иммунологической реактивности. В тяжелых случаях возможны необратимые изменения в тканях, приводящие к смерти.

Во второй стадии гипотермии тесно переплетены явления патологические и приспособительные. Более того, одни и те же сдвиги, являясь, с одной стороны, патологическими, с другой, могут быть оценены как приспособительные. Например, угнетение функций центральной нервной системы можно назвать охранительным, так как понижается чувствительность нервных клеток к недостатку кислорода и дальнейшему снижению температуры тела. Снижение обмена веществ, в свою очередь, уменьшает потребность организма в кислороде.

Чрезвычайно интересен тот факт, что в состоянии гипотермии организм становится менее чувствительным к самым разнообразным неблагоприятным воздействиям внешней среды — недостатку кислорода и пищи, интоксикации, инфекции, поражающему действию электрического тока, ионизирующей радиации.

Действие высокой температуры. В условиях повышения температуры и влажности воздуха отдача тепла из организма в окружающую среду затруднена и может совершаться только при напряжении механизмов физической терморегуляции (расширение периферических сосудов, усиление потоотделения). При повышении температуры воздуха до 33°С (что равно температуре кожи) отдача тепла путем проведения и излучения становится неэффективной и совершается только путем испарения, а при повышении влажности воздуха затрудняется и этот путь отдачи тепла. При таких обстоятельствах нарушается равновесие между образованием тепла в организме и его отдачей во внешнюю среду, что приводит к задержке тепла и *перегреванию*.

Тот период перегревания, который характеризуется сохранением нормальной температуры тела, называется стадией компенсации. Перенапряжение терморегуляции приводит к ее истощению, а наступающее вслед за этим повышение температуры тела свидетельствует о наступлении второго периода перегревания — стадии декомпенсации.

Повышение температуры тела сопровождается резким возбуждением центральной нервной системы, дыхания и кровообращения, усилением обмена веществ. Дальнейшее повышение температуры тела и перевозбуждение нервных центров могут закончиться их истощением, нарушением дыхания, функции сердца и снижением артериального давления. Развивается гипоксия.

Обильное потоотделение имеет отрицательные последствия — обезвоживание, нарушение электролитного обмена (потеря хлоридов).

Сгущение крови и повышение ее вязкости создают дополнительную нагрузку на аппарат кровообращения и способствуют развитию недостаточности сердца. На фоне нарастающих явлений кислородного голодания появляются судороги, наступает смерть. Острое перегревание с быстрым повышением температуры тела носит название *теплового удара*.

Ожог возникает при местном воздействии высокой температуры и проявляется в виде местных деструктивных и реактивных изменений, тяжесть которых разделяют на четыре степени: 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, распространяющийся за пределы кожи.

Но было бы неправильно рассматривать ожог как исключительно местное явление. Нередко опасность общих нарушений может *превышать значение местных изменений – это уже ожоговая болезнь.*

В клиническом течении ожоговой болезни различают следующие стадии: ожоговый шок, ожоговая токсемия, ожоговая инфекция, ожоговое истощение, исход.

В развитии *ожогового шока* главную роль следует отвести болевому фактору и чрезмерной афферентной импульсации в центральную нервную систему. Перераздражение и последующее истощение нервных центров нарушают регуляцию сосудистого тонуса, дыхания и функции сердца.

Развитию шока способствует *интоксикация*, которая при ожогах выражена очень сильно. Ожоговые токсины появляются в организме в результате нарушения обмена веществ, но больше всего их образуется на месте повреждения. Из поврежденных тканей в общий кровоток поступают денатурированный белок и токсические продукты его ферментативного гидролиза.

Тяжелым осложнением ожоговой болезни является *обезвоживание*. Потеря белков и жидкости происходит главным образом на месте поражения как результат повышения проницаемости стенки сосудов. Сгущение крови и повышение ее вязкости затрудняют кровообращение и работу сердца.

Значительно нарушается водно-электролитный обмен. В первые же часы после нанесения ожога поврежденные ткани задерживают большое количество натрия, затем натрий и вода переходят в клеточное пространство, покидая плазму крови. Развивается клеточная гипергидратация. Это обстоятельство надо учитывать при назначении изотонического раствора натрия хлорида с лечебной целью при ожоговом шоке.

Перераспределение калия при ожоге заключается в выходе его из клеточного пространства в плазму. Эффект гиперкалиемии состоит в нарушении сократительной способности миокарда и сердечного автоматизма.

Наблюдается уменьшение активности тканевых дыхательных ферментов, что при ожоговой болезни наряду с нарушением дыхания и кровообращения объясняет причину развития кислородного голодания.

Серьезные нарушения претерпевает белковый обмен. Наиболее характерны огромные потери белков на месте повреждения, а также генерализованный распад их в организме. Под влиянием протеолитических ферментов, которые попадают в кровь из поврежденных клеток, могут меняться антигенные свойства тканей. Ожоговые антигены являются причиной аутоиммунизации организма.

Инфекция – постоянный спутник ожоговой болезни. Она усиливает интоксикацию организма. Источниками инфицирования являются поврежденные ткани и содержимое кишок. Это осложнение объясняется снижением барьерных свойств организма, в частности гибелью кожи, нарушением функции системы мононуклеарных фагоцитов, изменением защитных свойств слизистой оболочки пищевого канала.

При *ожоговом истощении* организм страдает от прогрессирующей кахексии, отеков, анемии, дистрофических изменений во внутренних органах, осложнений (пневмония, гломерулонефрит), истощения функции коркового вещества надпочечников.

Выздоровление характеризуется полным отторжением некротических тканей, заполнением дефекта грануляциями, рубцеванием и эпителизацией.

ДЕЙСТВИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ТОКА. ЭЛЕКТРОТРАВМА

Поражающее действие электрического тока зависит от его физических параметров, пути прохождения и от физиологического состояния организма.

В отношении электрических свойств организм представляет собой неоднаковый и довольно плохой проводник. Жидкие среды – хорошие проводники, а эпидермис, связки и кости являются диэлектриками.

Среди многих факторов, определяющих тяжесть электротравмы, первостепенное значение имеет поражение жизненно важных органов, расположенных на пути прохождения тока.

Наиболее опасно прохождение тока через сердечную мышцу. При этом развивается фибрилляция сердца, которая у человека спонтанно не проходит. У некоторых лабораторных животных (крысы) фибрилляция сердца обратима. Нарушение функции сердца и асистолия могут возникнуть и в тех случаях, когда электрический ток через сердечную мышцу не проходит. Такие явления могут быть результатом рефлекторного нарушения венечного кровообращения или повышения тонуса блуждающего нерва.

Остановка дыхания отмечается немедленно после прохождения тока по трансбульбарной петле, после чего наступает паралич дыхательного центра. Возможно и рефлекторное переразражение дыха-

дыхательного центра с последующим его параличом. Спазм дыхательных мышц и голосовой щели тоже прекращает или резко затрудняет дыхание.

В основе сложных реакций организма на электротравму лежат первичные физические и химические изменения в тканях на пути прохождения тока, а они, в свою очередь, являются следствием перехода электрической энергии в другие виды – химическую, тепловую и механическую.

Проходя через биологические среды, электрический ток производит поляризацию атомов и молекул, изменяет пространственную ориентировку заряженных частиц и усиливает их движение. Электрическая энергия переходит в тепловую.

Нарушение целостности тканей вплоть до разрывов и даже переломов костей – проявление механического действия тока.

Смещение ионов (электролиз) и изменение их концентрации у клеточных мембран нарушают в тканях биотоки действия, а также служат причиной появления биопотенциалов повреждения. Последние вызывают патологическое раздражение возбудимых структур, например, нервных и мышечных волокон. Электрический ток изменяет также состояние коллоидов, которые, как известно, представляют собой взвешенные заряженные частицы.

Таким образом, патогенез электротравмы заключается в комбинации электрохимического, электротермического и электромеханического действия.

ДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Этиология. Общим свойством ионизирующего излучения является способность проникать в облучаемую среду и производить ионизацию. Такой способностью обладает излучение высокой энергии (рентгеновское и γ-излучения), а также α- и β-частицы (радионуклиды). Различают внешнее облучение, когда источник находится вне организма, и внутреннее, когда радиоактивные вещества попадают внутрь организма (последнее называют инкорпорированным облучением). Последний вид облучения считается более опасным. Возможно комбинированное облучение. Характер и степень радиационного поражения зависят от дозы облучения. Однако прямая зависимость от дозы существует только для больших и средних доз. Действие малых доз излучения подчиняется другим закономерностям и станет понятным после изучения патогенеза лучевых поражений.

Патогенез. *Физико-химические и биохимические нарушения.* Энергия ионизирующего излучения превышает энергию внутримолекулярных и внутриатомных связей. Поглощаясь макромолекулой, она может мигрировать по молекуле, реализуясь в наиболее уязвимых местах. Результатом являются ионизация, возбуждение, разрыв наименее прочных связей, отрыв радикалов, называемых свободными. Это прямое действие радиации. Первичной мишенью могут стать высокомолекулярные соединения (белки, липиды, ферменты,

нуклеиновые кислоты, молекулы сложных белков – нуклеопротеи ные комплексы, липопротеиды). Если мишенью оказывается моле кула ДНК, то генетический код может быть нарушен.

Из всех первичных радиохимических превращений наибольше значение имеет ионизация молекул воды (радиолиз воды), являю щейся основным растворителем в биологических средах и составля ющей 65–70% от массы тела. В результате ионизации молекулы во ды образуются свободные радикалы ($OH^{\cdot}$, $H^{\cdot}$), которые вступают в взаимодействие с возбужденной молекулой воды, кислородом тка ней и дополнительно образуют перекись водорода, радикал гидропероксида, атомарный кислород (H_2O_2, $HO_2^{\cdot}$, O). Далее осу ществляется перехват энергии свободных радикалов наиболее ак тивными восстановителями. Продукты радиолиза воды обладают очень высокой биохимической активностью и способны вызвать реакцию окисления по любым связям, в том числе и устойчивым при обычных окислительно-восстановительных превращениях. Следующие друг за другом химические и биохимические реакции могут быстро нарастать, приобретая характер цепных разветвлен ных реакций. Действие ионизирующего излучения, обусловленное продуктами радиолиза воды, называется непрямым действием радиации.

Важным доказательством того, что при облучении большинство биохимических изменений опосредовано через продукты радиолиза воды, является более высокая радиоустойчивость сухих и порошкообразных ферментов по сравнению с их водными растворами. Очень большая радиочувствительность свойственна тиоловым ферментам, содержащим сульфгидрильные группы SH, легко поддающиеся окислению.

Свободные радикалы и перекиси способны изменять химическое строение ДНК. При облучении растворов нуклеиновых кислот наблюдается радиационно-химическое окисление пиримидиновых и дезаминирование пуриновых оснований.

Окислению подвергаются ненасыщенные жирные кислоты и фенолы, в результате чего образуются липидные (ЛРТ) (липидные перекиси, эпоксиды, альдегиды, кетоны) и хиноновые радиотоксины (ХРТ). Вероятными предшественниками ХРТ в организме являются тирозин, триптофан, серотонин, катехоламины. Радиотоксины угнетают синтез нуклеиновых кислот, действуют на молекулу ДНК как химические мутагены, изменяют активность ферментов, реагируют с липидно-белковыми внутриклеточными мембранами.

Таким образом, первичные радиохимические реакции заключаются в прямом и опосредованном (через продукты радиолиза воды и радиотоксины) повреждении важнейших биохимических компонентов клетки – нуклеиновых кислот, белков, ферментов. В дальнейшем бурно изменяются ферментативные реакции – усиливается ферментативный распад белков и нуклеиновых кислот, снижается синтез ДНК, нарушается биосинтез белков и ферментов.

Нарушение биологических процессов в клетках. Описанные выше физико-химические и биохимические изменения приводят к нарушению всех проявлений жизнедеятельности клетки. В электронный и световой микроскоп можно видеть признаки радиационного поражения ядра. Наблюдаются хромосомные аберрации (поломки, перестройки, фрагментация). Хромосомные мутации и более тонкие нарушения генетического аппарата (генные мутации) приводят к нарушению наследственных свойств клетки, угнетению синтеза ДНК и специфических белков. Деление клетки тормозится или протекает ненормально. В момент деления, а также в интерфазе клетка может погибнуть.

Повреждаются все органоиды клетки. Ионизирующее излучение повреждает внутриклеточные мембраны – мембраны ядра, митохондрий, лизосом, эндоплазматического ретикулума. Из поврежденных лизосом освобождаются рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза, катепсины, обладающие повреждающим действием на нуклеиновые кислоты, цитоплазматические и ядерные белки. В мембранах митохондрий нарушается окислительное фосфорилирование. Нарушение энергетического обмена клетки – одна из более вероятных причин остановки синтеза нуклеиновых кислот и ядерных белков, торможения митоза. Следовательно, радиационное повреждение ядра связано не только с непосредственным действием ионизирующей радиации на молекулы ДНК и структуру хромосом, но и с процессами в других органеллах. На рисунке 3.1 приведены наиболее изученные механизмы повреждения ДНК, факторы, модифицирующие и восстанавливающие это повреждение, и конечные эффекты радиационного поражения ДНК.

Суммируя приведенные выше данные о патогенезе радиационного поражения клетки, можно заключить, что наиболее типичные проявления, а именно повреждение ядра, торможение деления или гибель клеток, являются результатом повреждения генетического аппарата, нарушения энергетического обмена клетки при повреждении митохондрий и освобождения литических ферментов из поврежденных лизосом.

Ядро клетки обладает особенно высокой радиочувствительностью по сравнению с цитоплазмой, нарушение ядерных структур более существенно сказывается на жизнеспособности и жизнедеятельности клетки. Поэтому легко понять ту закономерность, которая четко выявляется при изучении сравнительной радиочувствительности тканей: самой высокой радиочувствительностью обладают те ткани, в которых процессы деления клеток выражены наиболее интенсивно и при облучении даже в малых дозах наблюдается их митотическая гибель. Это, в первую очередь, тимус, половые железы, кроветворная и лимфоидная ткань, где обновление клеток происходит постоянно. Следующей в этом ряду стоит эпителиальная ткань, в особенности железистый эпителий пищеварительных и половых желез, а также покровный эпителий кожи, затем эндотелий сосудов.

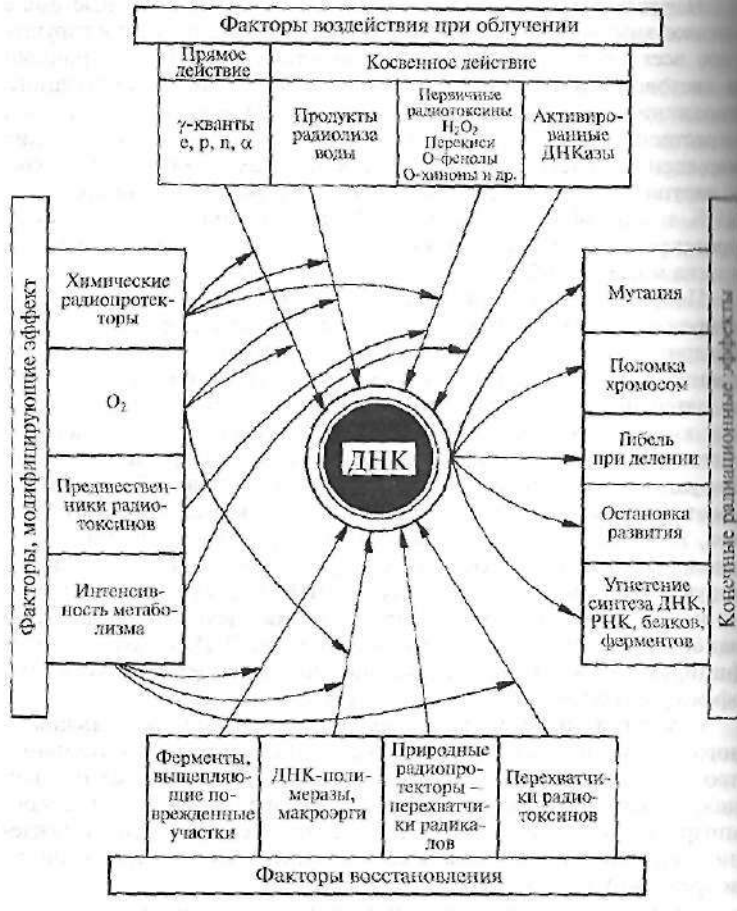


Рис. 3.1. Механизмы повреждения ДНК при облучении. Факторы, модифицирующие и восстанавливающие повреждение.

Хрящевая, костная, мышечная и нервная ткани являются радиорезистентными. Нервные клетки не имеют способности к делению и поэтому гибнут только при действии на них радиации в больших дозах (интерфазная гибель). Исключение из этого правила составляют зрелые лимфоциты, которые погибают даже при облучении в дозе 0,01 Гр.

Нарушение функций организма и основные симптомокомплексы. При облучении смертельными и сверхсмертельными дозами преобладает интерфазная гибель клеток, и смерть наступает в ближайшие

минуты (часы) после облучения. При облучении средними дозами [illegible] возможна, но во всех без исключения функциональных систе[illegible] развиваются патологические изменения, выраженность которых [illegible] зависимости от сравнительной радиочувствительности [illegible].

Наиболее характерно *нарушение кроветворения и системы крови.* [illegible] уменьшение числа всех форменных элементов крови, [illegible] также функциональная их неполноценность. В первые же часы [illegible] облучения отмечается лимфопения, позднее – недостаток [illegible], тромбоцитов и еще позже – эритроцитов. Возможно [illegible] костного мозга.

Снижается иммунная реактивность. Активность фагоцитоза по[illegible], образование антител угнетено или полностью подавлено, [illegible] инфекция – наиболее раннее и тяжелое осложнение облу[illegible]. Ангина носит некротический характер. Часто причиной гибе[illegible] больного является пневмония.

Бурно развивается инфекция в кишечнике. Патология пищевого [illegible] – одна из причин гибели организма. Барьерная функция сли[illegible] оболочки кишечника нарушена, что приводит к всасыванию [illegible] кровь токсинов и бактерий. Нарушение функции пищеварительных желез, кишечная аутоинфекция, тяжелое состояние полости рта [illegible] к истощению организма.

Характерным признаком лучевой болезни является *геморрагический синдром.* В патогенезе этого синдрома наибольшее значение име[illegible] снижение количества тромбоцитов, содержащих биологические факторы свертывания крови. Причиной тромбоцитопении является [illegible] столько разрушение тромбоцитов, сколько нарушение созревания их в костном мозге. Важную роль играет имеет нарушение способности тромбоцитов к склеиванию, так как именно при агрегации тромбоцитов выделяются из них биологические факторы свертывания крови. Нарушение способности тромбоцитов к агрегации связано, по-видимому, с изменениями ультраструктуры их мембран. Кроме того, тромбоциты играют важную роль в поддержании целостности сосудистой стенки, ее упругости и механической резистентности.

При электронно-микроскопических исследованиях обнаружены изменения молекулярной структуры фибриногена и образующегося из него фибрина, в результате чего снижается способность волокон фибрина к сокращению, а кровяного сгустка к ретракции. Повышается активность фибринолиза и противосвертывающей системы. В крови появляются антикоагулянты, например гепарин, который освобождается при дегрануляции тканевых базофилов (тучных клеток). В печени снижается синтез белков свертывающей системы крови.

В патогенезе геморрагического синдрома при лучевой болезни большое значение имеют изменения сосудистой стенки, главным образом мелких сосудов. Эндотелий подвергается патологическим

изменениям и слущивается, нарушается способность его клеток вырабатывать полисахаридно-белковые комплексы для построения базальной мембраны. Периваскулярная соединительная ткань, составляющая механическую опору сосуда, претерпевает большие деструктивные изменения – соединительнотканные волокна разрушаются, а основное вещество подвергается деполимеризации. Нарушаются тонус и резистентность сосудов. Из поврежденных тканей освобождаются биологически активные вещества (протеолитические ферменты из поврежденных лизосом, кинины, гиалуронидаза), которые усугубляют повреждение сосудистой стенки, повышая ее проницаемость.

Нарушение структуры сосудистой стенки приводит к функциональной неполноценности сосудов и нарушению кровообращения в тех сосудах, где происходит обмен веществ между кровью и клетками. Паралитическое расширение и переполнение кровью системы микроциркуляции, истинный капиллярный стаз усугубляют дистрофические и дегенеративные изменения в тканях, обусловленные прямым действием излучения и первичными радиохимическими реакциями.

Выше упоминалось о повреждении ДНК и ядерных белков при облучении. Если в результате хромосомных повреждений клетка не погибает, изменяются ее наследственные свойства. Соматическая клетка может подвергнуться злокачественному перерождению, а хромосомные аберрации в половых клетках приводят к развитию наследственных болезней.

Патогенез нарушений со стороны нервной системы носит несколько иной характер. Выше указывалось на сравнительно высокую радиоустойчивость нервных клеток, т.е. грубые структурные изменения и гибель нервных клеток наступают при более высоких дозах облучения. Однако структурные изменения не всегда соответствуют функциональным, и в этом смысле нервная ткань обладает очень высокой чувствительностью по отношению к любым воздействиям, в том числе к радиационным. Буквально через несколько секунд после облучения нервные рецепторы подвергаются раздражению продуктами радиолиза и распада тканей. Импульсы поступают в измененные непосредственным облучением нервные центры, нарушая их функциональное состояние. Изменение биоэлектрической активности головного мозга можно зарегистрировать в первые же минуты после облучения. Таким образом, нервно-рефлекторная деятельность нарушается до появления других типичных симптомов лучевой болезни. С этим связаны вначале функциональные, а затем и более глубокие нарушения функций органов и систем.

В органах *эндокринной системы* первоначальные признаки повышения активности сменяются угнетением функции эндокринных желез.

При облучении всего организма клетки повреждаются в большей степени, чем в культуре. Это доказывает, что лучевая болезнь – результат сложных общебиологических явлений – нарушения деятельности ферментов и биологически активных веществ.

Особо следует сказать об инкорпорированном облучении. При попадании радиоактивных веществ внутрь последние включаются в обмен веществ и неравномерно распределяются в организме. Так, изотопы йода накапливаются в щитовидной железе и могут вызвать симптомы тиреотоксикоза, изотопы стронция замещают кальций в костях, изотопы цезия являются конкурентами калия и вызывают симптомы калийной недостаточности. Будучи *источником высокоионизирующих α- и β-частиц, радионуклиды локально* создают высокую дозу излучения и, таким образом, в местах их депонирования, а также в тканях, непосредственно прилегающих к местам их накопления, вероятность и степень радиационного повреждения клеток очень велики. Считается, что повреждения плотноионизирующими излучениями крайне слабо восстанавливаются или даже вовсе не репарируются.

При лучевом поражении, как и других патологических процессах, *наблюдаются компенсаторно-приспособительные реакции.* Последние развиваются на всех уровнях организации организма. На молекулярном уровне возникшие патологические изменения компенсируются естественными антиоксидантными системами. Это перехватчики свободных радикалов, инактиваторы перекисей (каталазы), донаторы сульфгидрильных групп (глутатион). В клетке функционируют ферменты репарации поврежденной ДНК (рис. 3.2), ингибиторы и инактиваторы биологически активных веществ (БАВ). Способность клеток репарировать повреждения ДНК – один из основных факторов, определяющих устойчивость организма к радиации. На уровне физиологических систем также возможны процессы компенсации и восстановления. Таким образом, течение и исход лучевого поражения определяются не только дозой облучения, но и реактивностью организма, в частности, соотношением собственно-патологического и защитно-приспособительного.

Коррекция лучевого поражения включает ряд мероприятий, направленных на борьбу с инфекцией, интоксикацией, геморрагическими явлениями. Средства симптоматической терапии очень многообразны и предполагают терапевтическую коррекцию нарушений функции эндокринных желез,

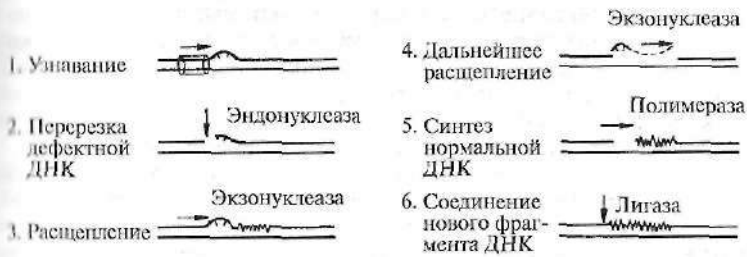


Рис. 3.2. Восстановление поврежденной цепи ДНК при помощи репарирующих ферментов.

нервной и пищеварительной систем. Особое значение имеет восстановление кроветворения. В этом отношении наиболее эффективна трансплантация костного мозга. Гипотермия, гипоксия повышают радиоустойчивость животных в эксперименте.

Особую группу составляют средства противолучевой химической защиты. Это вещества, блокирующие развитие цепных радиационно-химических реакций путем перехвата активных радикалов, антиоксиданты, средства, создающие тканевую кипоксию (метгемоглобинообразователи), снижающие интенсивность окислительных процессов путем связывания ионов металлов с переменной валентностью, катализирующих перенос кислорода. Показана защита сульфгидрильных групп белков путем стимуляции клеточных восстановительных систем. Изучается возможность введения ДНК и продуктов, необходимых для репарации поврежденного хромосомного аппарата.

Острая лучевая болезнь. Описанные выше нарушения кроветворения, функций нервной и пищеварительной систем отмечаются при всех формах лучевого поражения. Однако степень изменения, скорость их развития и прогноз зависят от поглощенной дозы тотального облучения.

Костномозговая форма (доза – 0,8–10 Гр). Различают четыре клинических периода: период первичных реакций, скрытый период, период развернутых клинических признаков, исход болезни.

Первый период, продолжительность которого составляет от нескольких часов до 1–2 дней, представляет собой реакции нервных и гормональных механизмов на облучение: возбуждение, головная боль, неустойчивость вегетативных функций, лабильность артериального давления и пульса, функциональные нарушения со стороны внутренних органов («рентгеновское похмелье»). Нарушение моторики пищевого канала проявляется рвотой и поносом. Температура тела может повышаться в результате центрального расстройства терморегуляции. Отмечается кратковременный перераспределительный лейкоцитоз, сопровождающийся лимфоцитопенией. В тяжелых случаях в этом периоде возможен лучевой шок. Активизируется гипофизадреналовая система.

Второй период – период мнимого благополучия. Явления, связанные с перевозбуждением нервной системы, диспепсические расстройства исчезают, но наблюдаются все же некоторые признаки развития болезни: неустойчивость артериального давления, лабильность пульса, лейкопения (прогрессирует лимфопитопения, появляется гранулоцитопения).

Третий период характеризуется выраженными проявлениями лучевой болезни. Со стороны крови – лейкопения, тромбоцитопения и анемия. Неизбежно возникают инфекционные осложнения, которые составляют главную причину страдания больного. Типично развитие аутоинфекции в полости рта (воспаление языка и десен, некротическая ангина). Прием пищи затруднен. Осложнением лучевой болезни является пневмония, которая на фоне снижения иммунологиче-

ской реактивности протекает очень тяжело и может стать причиной смерти больного. Внешний вид больного характерен – кожа покрыта многочисленными кровоизлияниями. Появляется кровь в моче, кале, мокроте. На высоте заболевания больной может погибнуть.

Признаками выздоровления являются улучшение самочувствия, нормализация картины крови, появление в крови молодых клеток крови. Однако долгое время после заболевания могут сохраняться остаточные явления – астения, утомляемость, общая слабость, неустойчивость гемопоэза, нарушение половой функции, ослабление иммунитета, трофические расстройства, ведущие к преждевременному одряхлению и старению. К отдаленным последствиям относятся опухоли.

Кишечная форма (доза – 10–20 Гр). Токсемическая форма (доза – 20–80 Гр). При этих формах поражения происходят прекращение митотического деления клеток кишечного эпителия и их массовая интерфазная гибель, потеря белков, электролитов, дегидратация тканей. Обнажается поверхность слизистой оболочки кишок, что способствует проникновению инфекции. Возможно развитие шока вследствие действия токсических веществ микробного и тканевого происхождения.

Клиническая картина характеризуется рвотой, анорексией, вялостью, примесью крови в кале, повышением температуры тела, болью по ходу кишок. Развиваются паралитическая непроходимость кишок, перитонит в результате нарушения барьерной функции кишечной стенки. Летальность составляет 100%.

Церебральная форма (доза более 80 Гр). Смертельный исход может произойти в ходе самого облучения или через несколько минут (часов) после него. В результате прямого повреждающего действия ионизирующей радиации на нервную ткань наиболее тяжелые изменения наблюдаются в нервной системе. При этом имеются значительные структурные изменения и даже гибель нервных клеток коры большого мозга и гипоталамуса, грубые повреждения эндотелия сосудов. Тяжелые и необратимые нарушения в центральной нервной системе приводят к развитию судорожно-паралитического синдрома, нарушению сосудистого тонуса и терморегуляции.

Хроническая лучевая болезнь является следствием повторных облучений небольшими дозами. Патогенез нарушений и клиника по существу не отличаются от таковых при остром заболевании, однако динамика развития болезни и степень выраженности отдельных признаков имеют отличия.

Различают три степени тяжести хронической лучевой болезни. При заболевании *первой степени* нарушения носят характер функциональных обратимых расстройств со стороны наиболее чувствительных систем. Иногда самочувствие больного может быть удовлетворительным, но при исследовании крови обнаруживаются признаки заболевания – умеренная нестойкая лейкопения и тромбоцитопения.

Заболевание *второй степени* характеризуется более выраженными изменениями со стороны нервной и кроветворной систем, а также наличием геморрагического синдрома и снижением иммунитета. Отмечаются стойкая лейкопения и лимфопения, количество тромбоцитов также уменьшено.

Заболевание *третьей степени* характеризуется тяжелыми необратимыми изменениями в органах, глубокой дистрофией тканей. В нервной системе выражены признаки органического поражения. Функция гипофиза и надпочечников истощена. Кроветворение резко угнетено, тонус сосудов понижен, а проницаемость стенки их резко повышена. Слизистые оболочки поражены язвенно-некротическим процессом. Инфекционные осложнения и воспалительные процессы тоже носят некротический характер.

Хроническая лучевая болезнь любой тяжести приводит к ранним дистрофическим поражениям всех тканей, преждевременному старению.

Биологическое действие малых доз радиации оценивается поразному по отношению к популяции в целом и по отношению к отдельному индивидууму. Существуют такие минимальные уровни облучения, которые не сказываются существенно на заболеваемости популяции. Этим определяются допустимые дозы облучения на производстве. Так же оценивается и фоновое (природное) излучение. Существуют данные, свидетельствующие о том, что некоторые минимальные уровни радиоактивного излучения являются необходимым компонентом среды обитания, ниже которых в искусственно созданных условиях живые организмы развиваются хуже. В этом смысле можно говорить о пороге воздействия.

Иначе оценивается биологическое значение малых доз облучения для отдельно взятого индивидуума. Одного кванта энергии достаточно для мутации, а последствия одной-единственной мутации могут оказаться для организма драматическими, особенно в тех случаях, когда имеется слабость репаративных ферментных систем или недостаток естественных антиоксидантов. В этом смысле никакое облучение не может считаться абсолютно безвредным для человека.

Известно также, что малые дозы излучения, не вызывающие в ранние сроки видимых функциональных и морфологических нарушений, могут вызывать патологические изменения в организме в отдаленные сроки, в частности, повышать частоту новообразований. Количественно оценить их на фоне спонтанной заболеваемости раком трудно.

В экспериментах описано новое явление, заключающееся в том, что клетки, получившие малую дозу радиации, не вызвавшую никаких видимых патологических изменений, погибают раньше положенного срока, причем эта способность передается по наследству в нескольких поколениях. Это наводит на мысль о преждевременном старении и передаче этого свойства по наследству.

ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ИЗМЕНЕНИЙ АТМОСФЕРНОГО ДАВЛЕНИЯ

Действие пониженного атмосферного давления человек испытывает по мере подъема на высоту в самолете, горах. В лабораторных условиях такое состояние моделируется в барокамере путем искусственного разрежения воздуха. Патологические изменения, возникающие при этом, обусловлены двумя основными факторами – уменьшением парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе и понижением атмосферного давления (декомпрессией). Недостаток кислорода во вдыхаемом воздухе вызывает состояние, рассматриваемое в главе XVII («Гипоксия»). Комплекс явлений, связанных со снижением атмосферного давления, называется *синдромом декомпрессии.*

От величины атмосферного давления, как известно, зависят некоторые физические свойства газов и жидкостей (объем и растворимость газов в жидкостях, точка кипения жидкостей). При снижении атмосферного давления газы, находящиеся внутри организма, расширяются, понижается их растворимость в жидкой среде, точка кипения крови и других жидкостей понижается до такой степени, что они могут закипеть при температуре тела. Выраженность этих явлений зависит от скорости декомпрессии и ее степени. У летчиков, совершающих полет в негерметической кабине, может возникнуть ряд симптомов, связанных с декомпрессией, – расширение воздуха в кишках (высотный метеоризм), боль в ушах и лобных пазухах в результате расширения воздуха, заполняющего эти полости, кровотечение из носа из-за разрыва мелких сосудов. На высоту 19 000 м нельзя подниматься без надежно герметизированной кабины, так как именно на этой высоте жидкость закипает при температуре тела.

При быстром перепаде атмосферного давления развивается *синдром взрывной декомпрессии.* В его развитии имеет значение баротравма легких, сердца и крупных сосудов вследствие резкого повышения внутрилегочного давления. Разрыв альвеол и сосудов легкого приводит к проникновению газовых пузырьков в кровеносную систему (газовая эмболия). В случае разгерметизации космического корабля или высотного самолета происходит мгновенная смерть вследствие закипания крови и других жидкостей организма, а также в результате молниеносной формы гипоксии.

Действие повышенного атмосферного давления человек испытывает при погружении под воду во время водолазных и кессонных работ. В результате вдавления барабанных перепонок может появиться боль в ушах. При резком и очень быстром повышении атмосферного давления возможен разрыв легочных альвеол. Однако гораздо большее значение имеет то обстоятельство, что в условиях гипербарии человек дышит воздухом или другими газовыми смесями под повышенным давлением, в результате чего в крови и тканях организма растворяется дополнительное количество газов

(*сатурация*). При дыхании сжатым воздухом наибольшее значение имеет азот. Долгое время считалось, что азот как инертный газ не вызывает биологического эффекта, и только опыт подводной медицины доказал обратное. Именно азот вызывает синдром специфических нарушений у лиц, работающих под повышенным давлением. Количество азота в организме может увеличиваться в несколько раз, причем более всего в органах, богатых жирами. А так как большое количество липидов содержится в нервной ткани, то более всего поражается нервная система. Сначала это проявляется легким возбуждением, напоминающим эйфорию («глубинный восторг»). В дальнейшем наступают явления наркоза и интоксикации. Для того чтобы избежать этих явлений, в подводные устройства подают кислородно-гелиевые смеси (гелий менее растворим в нервной ткани). Ниже показано нарушение функции центральной нервной системы в зависимости от глубины погружения под воду.

При повышенном давлении токсичен не только азот. Избыток кислорода (*гипероксия*) только в самом начале оказывает благоприятный эффект, улучшая процессы тканевого дыхания. В дальнейшем кислород начинает действовать токсически. Для каждой глубины погружения существует оптимальная концентрация кислорода во вдыхаемой смеси. Например, при погружении на глубину 100 м концентрация кислорода в газовой смеси должна составлять не более 2%.

Механизм токсического действия кислорода под повышенным давлением заключается в следующем. Сначала развиваются реакции организма, направленные на поддержание оптимального кислородного режима в ткани головного мозга и ограничение чрезмерного повышения концентрации кислорода в нем. В формировании этих защитных реакций большое значение имеет снижение возбудимости хеморецепторов кровеносного русла, в результате чего урежаются дыхание и пульс, уменьшается объем циркулирующей крови, сужаются сосуды головного мозга.

В дальнейшем может возникнуть своеобразное «удушение» тканей, связанное с тем, что молекула гемоглобина оказывается бло-

Глубина погружения под воду, м	Нарушения, возникающие у нетренированных людей
30–60	Эйфория
60–75	Беспричинный смех и первые признаки истерии. Ослабление способности к концентрации внимания. Ошибки при выполнении простых профессиональных и умственных задач. Недооценка личной опасности
100	Депрессия и потеря четкого мышления. Нарушения нервно-мышечной координации
115	Возможна потеря сознания

кированной кислородом и теряет способность выводить углекислоту. Объясняется это тем, что ткани в первую очередь используют тот кислород, который физически растворен в плазме; это способствует диссоциации оксигемоглобина. Под повышенным давлением увеличивается содержание растворимого в крови кислорода. Так, например, при дыхании под давлением 506,5 кПа (5 атм) в крови растворяется дополнительно 3 об.% кислорода, что соответствует нормальному потреблению кислорода тканями в покое. При этом оксигемоглобин практически не диссоциирует и углекислота не выводится.

Токсическое действие кислорода в высокой концентрации подобно таковому при радиоактивном облучении. В обоих случаях имеет место образование свободных радикалов и перекисных соединений с сильными окислительными свойствами и поражающим действием на ДНК и тканевые ферменты.

Чувствительность организма к токсическому действию кислорода в значительной степени зависит от количества тканевых антиоксидантов (токоферолов, глутатиона, убихинона и др.), которые подавляют свободнорадикальное окисление. Они же могут быть использованы с лечебной и профилактической целью при действии на организм кислорода под повышенным давлением.

При возвращении человека в условия нормального атмосферного давления (*декомпрессия*) наблюдается *десатурация* – выведение избыточного количества растворенных газов через кровь и легкие. Декомпрессию следует проводить медленно, чтобы скорость образования газов не превышала возможности легких по их выведению. В противном случае пузырьки воздуха, задерживаясь в крови и тканях, могут закупоривать кровеносные сосуды, оказывать давление на клетки, раздражать рецепторы (*газовая эмболия*). Клиническая картина такой болезни определяется локализацией газовых пузырьков. Наиболее часто отмечаются боль в суставах, зуд кожи, в тяжелых случаях – нарушение зрения, паралич, потеря сознания и другие признаки поражения головного и спинного мозга. Такой симптомокомплекс называется болезнью декомпрессии.

ЭКСТРЕМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Усложнение производственной деятельности человека приводит к тому, что влияние вредных экзогенных факторов становится все интенсивнее и сопровождается большим эмоциональным напряжением. При освоении новых видов производственной деятельности, новых пространств, в том числе космического, человек сталкивается с такими патогенными факторами, с которыми ранее не встречался. В этих условиях может развиться крайне тяжелое состояние, при котором гибель организма наступает раньше, чем включаются защитно-приспособительные механизмы и разовьется патофизиологический процесс в целом. Такое состояние получило название экстремального.

При действии раздражителей, которые можно назвать чрезвычайными из-за их силы, продолжительности или необычности, требуется максимальное

напряжение всего организма. Это стресс (см. главу XXIV – «Патологическая физиология эндокринной системы»). Первым звеном в развитии экстремального состояния нередко является боль (см. главу XXV – «Патологическая физиология нервной системы»). Экстремальные состояния, различные по своей этиологии, имеют общие механизмы патогенеза и в крайней степени носят характер шока, коллапса, комы, агонии (см. «Общее учение о болезни» и главу XIX – «Патологическая физиология системного кровообращения»).

Задача медицинской науки состоит в том, чтобы путем повышения устойчивости организма к экстремальным факторам сохранить работоспособность человека в экстремальных условиях. Если же экстремальное состояние уже развилось, то задача заключается в выведении организма из этого состояния и восстановлении его жизнедеятельности. Решение этих проблем зависит от знаний патогенеза экстремальных состояний, а именно соотношения общего и местного, специфического и неспецифического, защитно-приспособительного и собственно патологического, характера причинно-следственных отношений. Важно при этом выделить первичное звено в механизме повреждающего действия болезнетворного фактора.

Этиологический фактор, как известно, определяет специфические компоненты патогенеза. При экстремальных состояниях только на начальных этапах развития могут сохраняться специфические черты патологического процесса. После воздействия патогенного фактора вторичные изменения нарастают быстро, лавинообразно, представляя собой по характеру причинно-следственных отношений цепные разветвленные реакции. В итоге формируется неспецифическая картина тяжелого повреждения организма – шок, коллапс, кома. Анализ этиологии экстремальных состояний усложняется в случае комбинированного воздействия патогенных факторов.

Общие для всех, неспецифические черты патогенеза экстремальных состояний – это общие механизмы полома и экстренной адаптации. Важно при этом иметь в виду, что приспособительные реакции при их чрезмерной силе и длительности могут перейти в свою противоположность и стать патологическими.

Что касается общего и местного, то при действии экстремальных факторов внешней среды значение общих изменений в организме значительно превосходит значение местных.

Лечение и профилактика экстремальных состояний строятся на основании глубоких знаний патофизиологических аспектов взаимодействия организма с патогенными факторами внешней среды.

ДЕЙСТВИЕ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА

На динамическом участке полета, т.е. на старте и при приземлении космического корабля, человек подвергается действию перегрузок, вибрации, шума, высокой температуры. В орбитальном полете необычным состоянием являются невесомость и гипокинезия. В аварийной ситуации возможны разгерметизация корабля (декомпрессия), нарушение обеспечения кислородом, облучение. Увеличение длительности полетов, необходимость выхода за пределы

корабля для работы вне его и многие другие задачи космических исследований связаны с различными вредностями.

Перегрузка *— сила, действующая на организм во время движения* с ускорением. Ведущим в механизме действия перегрузок является смещение органов и жидких сред в направлении, обратном движению. В космических полетах тело космонавта ориентировано по отношению к движению таким образом, чтобы действие перегрузок не совпадало с продольной осью тела, а было бы направлено поперечно. Поперечные перегрузки легче переносятся, чем продольные. Патологические изменения касаются главным образом легких и заключаются в нарушении внешнего дыхания, легочного кровообращения и газообмена.

Не менее важными являются смещение внутренних органов, раздражение интерорецепторов и чрезмерная афферентная импульсация. Степень описанных изменений зависит от величины перегрузки, времени действия, тренированности космонавта.

Что касается **невесомости**, то в настоящее время накоплен достаточный опыт длительных космических полетов, доказавший возможность надежного приспособления человека к этому состоянию.

Адаптация к невесомости заключается в активной перестройке ряда систем на новый уровень функционирования. Значительные изменения отмечаются в системе кровообращения. В результате выпадения гидростатического компонента артериального давления происходит перераспределение крови с увеличением кровенаполнения сосудов верхней половины туловища. Раздражение волюморецепторов, торможение выделения вазопрессина и альдостерона приводят к перестройке водно-электролитного обмена (усиленному выделению натрия и воды через почки). Объем циркулирующей крови уменьшается, нагрузка на сердце снижается. Такая перестройка кровообращения оценивается как разгрузочная. Ей способствует снижение энергозатрат в организме, так как исключаются мышечные усилия на преодоление силы земного притяжения.

В невесомости наблюдается усиленное выделение из организма не только натрия, но и калия, хлора, железа. Отрицательный азотистый баланс и потеря воды объясняют снижение массы тела, которое обычно наблюдается у космонавтов.

Большого внимания заслуживают изменения в опорно-двигательном аппарате. Выводятся кальций и фосфор, изменяется структура костей, возникает остеопороз. Отмечается уменьшение массы скелетной мышечной ткани, снижается сила сокращений, появляются признаки атрофии. Изменения в мышцах и костях большинство исследователей рассматривают как результат гипокинезии, снижения гравитационной нагрузки на опорно-двигательный аппарат, снижения механической компрессии костей. Для профилактики рекомендуют физические упражнения, электростимуляцию мышц и вибромассаж.

В патогенезе изменений, наблюдаемых в мышечной и костной тканях, имеет значение нарушение нервной трофики. Адекватная

афферентация является необходимым звеном трофического рефлекса, а в невесомости опорно-двигательный аппарат находится в состоянии функциональной деафферентации. Возникающие при этом изменения в мышцах являются, по-видимому, не только атрофией от бездействия, но и нейрогенной дистрофией, а профилактические мероприятия имеют целью не только поддержание и имитацию локомоторной функции, но и поддержание афферентного звена трофического рефлекса.

Оценивая влияние невесомости на организм, следует отметить, что новый уровень функционирования системы кровообращения и опорно-двигательного аппарата, а также энергетического и водно-электролитного обмена для условий невесомости, по-видимому, более адекватен, но для условий земной жизни, к которой космонавту предстоит вернуться, неблагоприятен. При возвращении на Землю отмечается снижение функциональных возможностей систем, противодействующих силе тяжести.

В условиях полета патогенные факторы обычно действуют не изолированно, а в различной комбинации и последовательности. При этом надо учитывать, что результирующий эффект может быть отличным от ожидаемого. В частности, показано, что при перегрузках изменяется реактивность организма, и на этом фоне – течение других патологических процессов (гипоксии, перегревания, интоксикации, охлаждения). Известно также, что организм, перенесший перегрузки, иначе реагирует на лекарственные препараты, вводимые с лечебной целью (Н.К.Симеонова). Длительное пребывание в состоянии невесомости тоже резко изменяет реактивность организма и создает неблагоприятный фон для действия других патогенных факторов полета.

Глава IV. РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ И КОНСТИТУЦИИ В ПАТОЛОГИИ

По мере того как улучшаются методы лечения и профилактики инфекционных болезней, структура заболеваемости населения меняется, и на первый план выступают болезни, в которых генетические факторы играют ведущую роль. Причинами наследственных болезней являются мутации.

МУТАЦИЯ

Стойкое скачкообразное изменение в наследственном аппарате клетки, не связанное с обычной рекомбинацией генетического материала, называется мутацией.

Виды. В зависимости от размеров повреждения генетического аппарата различают *генную* и *хромосомную* мутацию. Генная мутация обусловлена изменением химического строения гена, а именно специфической последовательности пуриновых и пиримидиновых оснований участка ДНК. Структурные изменения ДНК заключаются в разрыве одной или нескольких цепей, образовании димеров, появлении поперечных сшивок. Мутация может касаться как структурных, так и регуляторных генов.

Хромосомная мутация – это изменение общего числа хромосом или их структуры. Хромосомная нить может разрываться в одном или нескольких местах, а сегменты ее могут утрачиваться или воссоединяться в неправильном порядке. Выпадение участка хромосомы называют делецией, поворот на 180° – инверсией, обмен сегментами между хромосомами – транслокацией, удвоение – дупликацией. Чаще наблюдается изменение числа хромосом. Это результат неправильного распределения их в процессе деления клетки – нерасхождения гомологических хромосом в мейозе или сестринских хроматид в митозе.

Мутация происходит как в соматических, так и в половых клетках. Если мутация произошла в соматической клетке, то последствия связаны только с судьбой данного организма. С его гибелью исчезают следы произошедшей мутации. Если мутация произошла в половой клетке и последняя подверглась оплодотворению, то последствия мутации сказываются на судьбе потомства.

Мутантные гены могут быть доминантными и рецессивными. Доминантный мутантный ген проявляет себя в гетерозиготном, а рецессивный – только в гомозиготном состоянии.

Мутация бывает также полезной и вредной, а последняя – смертельной и несмертельной для своего носителя.

Различают спонтанную и индуцированную мутацию. Частота спонтанных мутаций невелика. Индуцированная мутация возникает под влиянием различных факторов внешней среды.

Причины. Факторы, вызывающие мутацию, – мутагены делятся на физические, химические и биологические. Среди *физических мутагенов* на первом месте стоит ионизирующее и ультрафиолетовое излучение. Облучение способно изменить наследственное вещество половых клеток и вызвать мутацию в такой минимальной дозе радиации, которая не вызывает гибель или лучевое поражение всего организма. Потомство же облученного находится под угрозой развития болезни. К *химическим мутагенам* относят цитостатические препараты, особенно ингибиторы синтеза ДНК (меркаптопурин, теобромин, теофиллин), алкилирующие соединения (азотистый иприт, фенол, формальдегид), аналоги пуриновых и пиримидиновых оснований, некоторые антибиотики, свободные радикалы, антиметаболиты. К *биологическим мутагенам* относят вирусы. Они могут поражать как соматические, так и половые клетки. Например, у женщин, которые перенесли краснуху или вирусный гепатит, бывают спонтанные аборты, причем в клетках плода отмечаются многочисленные хромосомные аберрации. У потомства этих женщин чаще встречаются хромосомные болезни.

Последствия. *Антимутационные механизмы.* Мутация не всегда влечет за собой изменения в организме. Не каждая замена азотистого основания в молекуле ДНК приводит к подобной же ошибке при ее редупликации. На уровне клетки существует особая ферментативная система репарации поврежденной ДНК (см. рис. 3.2). Не всякое аминокислотное замещение в молекуле белков приводит к нарушению ее конформации. Подавляющее большинство мутаций не имеет последствий для организма по той причине, что только 5% всех генов функционирует, остальные же находятся в репрессированном состоянии и не транскрибируются.

Вредная мутация приводит к аномалии и болезни. Нарушение структурного гена может привести к дефициту важного белка или синтезу его аномальной формы с последующими биохимическими, структурными и функциональными нарушениями. Так, при мутации гена, ответственного за синтез гемоглобина, в его полипептидной цепи одна аминокислота (глутаминовая) заменена другой (валин). Это влечет за собой изменение физико-химических свойств гемоглобина (HbS), деформацию эритроцитов и их гемолиз (серповидно-клеточная анемия). Возможен генетически обусловленный дефицит факторов свертывания крови (коагулопатии), транспортных белков, пептидных гормонов, факторов иммунитета. Можно представить себе широкий круг болезней, в основе которых лежат такие механизмы.

Не менее обширный круг болезней связан с дефицитом или дефектом строения ферментов – *ферментопатией*. Это приводит к блоку определенных этапов метаболизма. Так, дефицит уридинфосфатглюкуронилтрансферазы приводит к накоплению в крови и тканях билирубина и развитию желтухи. Повышенная чувствительность к алкоголю иногда связана с низкой активностью фермента алкогольдегидрогеназы. Дефекты ферментов лекарственного метаболизма приводят к повышенной чувствительности к лекарственным препаратам.

Мутация может касаться генов, контролирующих ферменты репарации ДНК. В таких случаях повышается чувствительность организма к лучевым и другим мутагенным воздействиям. Считается, что злокачественный рост,

преждевременное старение, коллагенозы имеют в своем патогенезе такие механизмы. Иногда молекулярная патология фермента проявляется только при специфических внешних воздействиях – пищевых, лекарственных, производственных. Описано более 150 ферментопатий, их химические и клинические проявления.

В отличие от генных хромосомные мутации затрагивают значительно больший объем наследственного материала. Делеция или транслокация резко изменяют генный баланс хромосомы. «Передозировка» наследственного материала является не менее опасной, чем его потеря.

Далее речь пойдет преимущественно о последствиях мутации в генетическом аппарате половых клеток и связанных с этим болезнях. Самые грубые нарушения генетического аппарата вызывают столь сильные нарушения жизнеспособности носителя, что приводят к гибели их обладателя на ранних стадиях онтогенеза, т.е. патологический ген элиминируется из популяции и не передается по наследству.

Если мутация не летальная, то важно установить, сохранена ли способность носителя воспроизводить потомство. Если эта способность сохранена, то дефект будет передаваться по наследству. Последствия мутации будут зависеть также от того, доминантным или рецессивным является мутантный ген. Доминантные гены сильнее контролируются отбором (вредные удаляются). Рецессивные патологические гены проявляются только тогда, когда находятся в гомозиготном состоянии. В гетерозиготном состоянии в популяции накапливается большое количество патологических генов (гетерозиготное носительство). Установлено, что большинство людей, а возможно, что и все, несут несколько патологических рецессивных генов в гетерозиготном состоянии.

Проявление патологического гена определяется такими его свойствами, как пенетрантность и экспрессивность. *Пенетрантность* – это вероятность фенотипического проявления гена, которая выражается в процентах (отношение больных особей к числу носителей соответствующего гена). *Экспрессивность* – степень клинического проявления гена, которая может быть слабой или сильной. Пенетрантность и экспрессивность генов зависят от эндогенных и экзогенных факторов. Например, если для проявления гемофилии решающее значение имеет нарушение в геноме, то возникновение сахарного диабета зависит от взаимодействия генетических факторов и внешней среды. В последнем случае говорят о наследственном предрасположении.

Проявление наследственных болезней иногда зависит от возраста. Гемофилия, ихтиоз, наследственная глухонемота проявляются уже при рождении, хорея Гентингтона обнаруживается в 30–35 лет, а подагра – в пожилом возрасте.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

В зависимости от размеров повреждения наследственного аппарата половых клеток (генная или хромосомная мутация) различают молекулярно-генетические и хромосомные болезни. По типу наследования – доминантные, рецессивные, сцепленные с полом и полигенные.

Молекулярно-генетические болезни. Поскольку генная мутация по сравнению с хромосомной затрагивает сравнительно небольшой участок генетического материала, то обычно сопровождается менее грубыми нарушениями. Репродуктивная функция носителя при этом сохраняется, и поэтому такие заболевания чаще передаются в поколениях, т.е. являются наследственными в полном смысле слова.

По *доминантному типу* наследуются различные скелетные и другие аномалии, не препятствующие размножению, не сокращающие продолжительность жизни и поэтому мало подверженные отбору. Такими аномалиями могут быть короткопалость, многопалость, сросшиеся и искривленные пальцы, искривление ногтей, отсутствие боковых резцов, близорукость, дальнозоркость, астигматизм. Из тяжелых болезней по доминантному типу передаются врожденная катаракта, отосклероз, некоторые формы мышечной атрофии, прогрессирующая хорея Гентингтона, ахондроплазия, характеризующаяся карликовым ростом и непропорциональным сложением тела. К наиболее опасным болезням этой группы можно отнести множественный полипоз толстой кишки, имеющий тенденцию к злокачественному перерождению, и нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена).

Некоторые болезни передаются по *типу неполного доминирования*. Типичным примером является серповидно-клеточная анемия. Ген, ответственный за передачу серповидно-клеточности эритроцитов, является доминантным, т.е. изменение эритроцитов проявляет себя в гетерозиготе, но в связи с тем, что при этом наряду с HbS синтезируется и нормальный HbA, такие больные могут и не знать о наличии у них патологического гемоглобина. Только при гипоксии (например, высотной, под наркозом) заболевание может проявиться распадом эритроцитов. В гомозиготном состоянии ген HbS проявляет себя резкой анемией уже при рождении ребенка, что обычно заканчивается смертью.

Большинство наследственных болезней передается по *рецессивному типу*. Болезнь проявляется тогда, когда дети получают патологический ген от обоих родителей. Сами же родители, являясь гетерозиготными носителями признака, остаются фенотипически здоровыми. Большое значение для проявления этих болезней у потомства имеет кровное родство родителей, имеющих большую вероятность обладания одинаковым рецессивным патологическим геном. К этой группе болезней относятся дефекты аминокислотного обмена (фенилкетонурия, альбинизм, алкаптонурия), врожденная глухонемота, микроцефалия, пигментный ретинит и др. По такому же типу наследуются ферментопатии.

На примере наследственных аномалий обмена веществ можно проследить чрезвычайно важное в клиническом отношении обстоятельство. Как правило, у гетерозиготных носителей рецессивного признака заболевание клинически не проявляется. Однако если

у них усилить нагрузку на соответствующее звено ферментативных процессов, то можно обнаружить его повышенную ранимость.

Наследование, сцепленное с половой хромосомой, проявляется у человека около 60 патологическими наследственными признаками, связанными с Х-хромосомой. Большинство из них рецессивны. Это значит, что в более выгодном положении находятся женщины, у которых наличие Х-хромосомы с патологическим геном компенсируется наличием второй нормальной Х-хромосомы. Следовательно, болезнь проявляется только у мужчин, в то время как женщины остаются здоровыми, являясь, однако, носительницами этого признака (могут передавать его своему мужскому потомству). По такому типу передается гемофилия (не синтезируется антигемофильный глобулин), дальтонизм (красно-зеленая слепота), атрофия зрительных нервов, юношеская глаукома, гемералопия (отсутствие сумеречного зрения). Ген гипофосфатемического рахита, не поддающегося лечению эргокальциферолом (витамином D_2), сцеплен с Х-хромосомой, но в отличие от гемофилии и дальтонизма (когда патологический ген рецессивен) является доминантным, т.е. проявляется как у мужчин, так и у женщин в гетерозиготном состоянии.

Полигенное наследование. Большинство признаков в организме определяется не одним, а многими генами, причем их аддитивное (дополняющее) действие не зависит от того, аллельны они или нет, сцеплены или нет, доминантны или рецессивны. Установление физиологического гомеостаза в этих случаях в значительной степени зависит от внешних условий. Когда говорят о роли наследственной предрасположенности в патогенезе таких заболеваний, как гипертоническая болезнь, язвенная болезнь, бронхиальная астма, сахарный диабет, атеросклероз, то надо иметь в виду, что они наследуются полигенно. При этих заболеваниях количественные показатели гомеостаза определяются как генетическими факторами, так и факторами среды, причем существует порог, за пределами которого гомеостаз легко нарушается.

Хромосомные болезни. В отличие от генных хромосомные мутации в половой клетке обычно резко нарушают ее жизнеспособность, и она гибнет. В случае, если жизнеспособность половой клетки сохранена и она участвует в оплодотворении, плод может погибнуть на разных этапах своего развития. Если, однако, хромосомный дисбаланс совместим с постнатальным существованием, то у такого ребенка обычно нарушено соматическое и психическое развитие, а способность воспроизводить потомство отсутствует. В тех редких случаях, когда репродуктивная функция все же сохраняется (3–5%), потомство наследует ту же хромосомную аномалию. Описана семейная тенденция к нерасхождению хромосом. Есть все же в литературе сообщения о том, что и хромосомные перестройки могут быть сбалансированными, а клинические проявления – незначительными.

Описано около 300 хромосомных синдромов. Некоторые из них изучены довольно подробно.

Синдром Дауна. Изучение кариотипа показало наличие трисомии по 21-й хромосоме. Общее число хромосом 47. Но может быть и 46, что означает, что лишняя 21-я хромосома слилась с одной из крупных, например 15-й. При этом наблюдаются: умственная отсталость, характерная внешность – низкий рост, короткопалые руки и ноги, монголоидный разрез глаз, задержка физического развития, аномалии внутренних органов, особенно сердца. Синдром Дауна встречается относительно часто – один случай на 500–600 родов. Женщины с болезнью Дауна иногда имеют детей. Поскольку это доминантный признак, 50% детей, родившихся от таких матерей, здоровы, а 50% страдают той же болезнью.

Синдром Клайнфелтера. Заболевание встречается у мужчин, частота его 1:1000. Общее число хромосом 47 (кариотип XXY), но встречается 48 (кариотип XXXY) и 49 хромосом (кариотип XXXXY) (рис. 4.1, а). Наружные половые органы сформированы по мужскому типу. Характерны высокий рост, астеническое телосложение, длинные ноги, снижение сперматогенеза. Как и для других хромосомных болезней, свойственна умственная отсталость. В соматических клетках обнаруживается половой хроматин (тельца Барра) в количестве, равном числу Х-хромосом минус 1.

Синдром Шерешевского–Тернера. Синдром развивается тогда, когда в женском организме вместо двух половых хромосом (XX) имеется одна Х-хромосома. Общее число хромосом 45 (кариотип 45, XO). Наружные половые органы сформированы по женскому типу. Характерны низкий рост, широкая щитоподобная грудная клетка, недостаточное физическое и половое развитие. Внутренние половые органы недоразвиты, яичники представлены фиброзными тяжами. В клетках слизистой оболочки рта отсутствует половой хроматин, что помогает поставить диагноз.

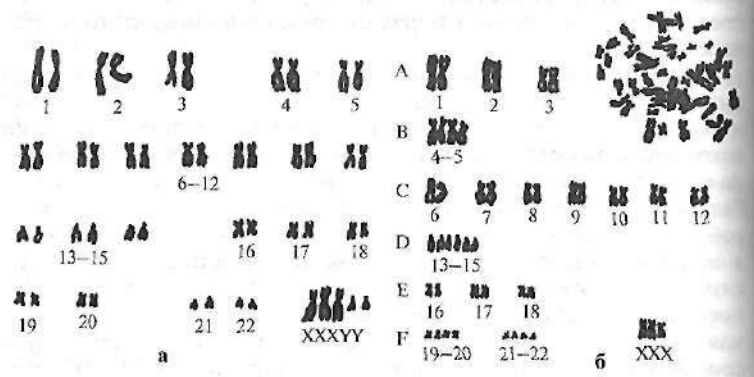


Рис. 4.1. Патологические кариотипы:
а – кариотип больного мужчины (XXXYY); б – метафазная пластинка и кариотип женщины (XXX).

Трисомия по Х-хромосоме (кариотип ХХХ) (рис. 4.1, б). В неделящихся клетках видны два тельца Барра. У больных женщин наблюдается недоразвитие яичников, но менструальный цикл может быть не нарушен, бесплодие наблюдается не всегда.

Носители хромосомного набора типа УО гибнут на ранних стадиях внутриутробного развития.

Изучение хромосомных аномалий приводит к заключению, что дефицит аутосом, по-видимому, более опасен, чем их избыток, так как случаи моносомии по какой-нибудь аутосоме пока не описаны. Не встречаются трисомии по самым крупным аутосомам. Возможно, такая передозировка наследственной информации тоже смертельна. Наблюдались все же случаи трисомии по 13–15-м парам хромосом. При этом отмечались дефекты со стороны глаз и сердца.

Часть хромосомных болезней обусловлена структурными аномалиями хромосом. Они встречаются реже и обычно приводят к более тяжелым по сравнению с количественными изменениями хромосом последствиям. Из-за наличия различных дефектов развития больные рано умирают. Более 40% спонтанных абортов и около 6% мертворождений обусловлены хромосомными аномалиями.

Наследственное предрасположение к болезням. Генотип обладает пластичностью. Благодаря этому свойству организм изменяется в зависимости от меняющихся условий внешней среды. Степень этой зависимости различна. В одних случаях развитие болезни определяется наследственными факторами, а в других – факторами внешней среды. Между этими крайними состояниями находятся такие болезни, развитие которых детерминируется как генетическими, так и экзогенными факторами. В таких случаях говорят не о наследственных болезнях, а о наследственном предрасположении.

Основу наследственного предрасположения составляет полигенное наследование. Изменяя внешние условия, можно в значительной степени изменить проявления таких болезней, как сахарный диабет, атеросклероз, гипертоническая болезнь, хотя исследование однояйцовых близнецов и родословной со всей очевидностью указывает на роль генетических факторов. Такие болезни получили название многофакторных (мультифакториальных). Для них характерны большое разнообразие клинических форм и индивидуальных проявлений, высокая частота распространения в популяции независимо от географических и социальных факторов, варьирующий возраст проявления болезни.

Нередко один и тот же внешний фактор вызывает разные болезни в зависимости от наследственного предрасположения. Так, например, психическое перенапряжение и отрицательные эмоции у одних людей способствуют развитию гипертонической болезни, у других – нервных и психических заболеваний, у третьих – сахарного диабета. В зависимости от генотипа перенапряжение глаз в одних случаях вызывает дальнозоркость, в других – косоглазие.

Примером патологического наследственного предрасположения являются патологические процессы, изучаемые иммуногенетикой. Могут наследоваться дефект выработки одного или нескольких иммуноглобулинов, недостаточность фагоцитарной активности лейкоцитов, дефицит В- или Т-лимфопитов, а клинически эти дефекты проявляются пестрой картиной предрасположения к инфекционным заболеваниям, снижением иммунной реактивности, аутоаллергией.

Основу наследственного предрасположения нередко составляет гетерозиготное носительство. Известно, что рецессивный патологический ген проявляет себя болезнью в гомозиготном состоянии, а в гетерозиготном носитель обычно не болен. Но путем нагрузки на соответствующее звено метаболизма можно выявить его несостоятельность. В последнее время диагностируется около 200 патологических гетерозиготных состояний. В неблагоприятных условиях жизни дефект может проявиться болезнью. Например, сахарный диабет юношей обусловлен рецессивным геном в гомозиготном состоянии. Гетерозиготы здоровы. Но при большой нагрузке на панкреатические островки этот ген может проявиться у гетерозигот в виде диабета лиц пожилого возраста.

Повышенную чувствительность к лекарственным препаратам, в основе которых лежат обычно ферментопатии, можно также трактовать как наследственное предрасположение. Отсутствие контакта с лекарственным препаратом предотвращает развитие лекарственной аллергии.

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Значение. Выявление роли наследственности в происхождении заболевания имеет большое значение для выбора метода лечения данного больного, для прогноза потомства у него и у его родителей.

Например, у женщины, носительницы гена гемофилии, в браке со здоровым мужчиной половина сыновей будет больна гемофилией, а все дочери будут здоровы (половина из них будет носительницами патологического гена). При выяснении таких обстоятельств женщине можно дать совет сохранять только ту беременность, при которой установлен женский пол плода. У человека с брахидактилией (доминантный признак) вероятность появления этого дефекта у детей равна 50%. У гомозиготного обладателя этого гена все дети будут рождаться с этим же уродством. Если мутация возникла во время беременности, то повторение такой же мутации при очередной беременности маловероятно. Если установлено, что причина рождения больного ребенка заключается в акушерской патологии, то повторения этого можно полностью избежать при следующей беременности. Проявление мультифакториальных болезней, как уже говорилось, зависит от условий внешней среды. При этом большое значение приобретают средства гигиенической профилактики. Имеется множество болезней, развитие которых обусловлено фак-

торами внешней среды, а клиническая картина напоминает таковую при наследственных болезнях. Эти болезни называются фенокопиями. Наследственная передача их полностью исключена.

Здесь следует уточнить термин *«врожденные заболевания»*. Он означает только то, что заболевание обнаружено сразу после рождения, а роль генетических факторов в его возникновении еще следует изучить. Например, врожденный сифилис у ребенка является результатом инфицирования от больной матери в родах и не является наследственным. Наследственные болезни могут быть врожденными (определяются сразу после рождения), но могут проявляться значительно позже.

Все эти вопросы решает медико-генетическая консультация с помощью методов генетического обследования.

Методы. Установление наследственной природы заболевания проводится с помощью *демографо-статистического метода*, который заключается в сравнении частоты возникновения заболевания в семье больного с частотой этого заболевания в популяции по данным медицинской статистики. Небольшое число членов семьи обычно затрудняет применение этого метода. При подсчетах, однако, можно условно считать больными тех членов семьи, которые клинически здоровы, но лабораторные анализы или функциональные пробы обнаруживают неблагоприятные показатели.

После установления наследственной природы заболевания необходимо изучить тип наследования, чтобы определить вероятность повторения его в потомстве. Это решается с помощью *генеалогического метода*, т.е. составления родословной.

Близнецовый метод дает возможность разграничить роль наследственных факторов и факторов внешней среды. Однояйцовые близнецы, как известно, генетически абсолютно одинаковы и различие между ними определяется только факторами внешней среды. Двуяйцовые близнецы генетически не более сходны, чем братья и сестры, рожденные в разное время, поэтому анализ их заболеваемости отражает влияние сходных условий на различные генотипы (табл. 1). Из таблицы 1, например, видно, что в развитии слабоумия и некоторых психических заболеваний генетические факторы играют более важную роль, чем при аномалиях развития скелета и мягких тканей.

*Цитологические методы. **Исследование кариотипа в ядрах делящихся клеток.*** В стадии профазы хромосомы становятся видимыми под микроскопом, а в стадии метафазы отчетливо выявляются их число и морфологические особенности. Кариотип, как правило, исследуют в делящихся клетках костного мозга, но более подходящими для этой цели являются специально приготовленные культуры из лейкоцитов. На рисунке 4.1 представлены патологические кариотипы.

Исследование полового хроматина. Половой хроматин в интерфазных ядрах (тельца Барра) представляет собой Х-хромосому в том случае, если в хромосомном наборе их две. Естественно, что в норме половой хроматин можно обнаружить только у особей

Таблица 1

Частота заболевания второго близнеца в случае заболевания одного из них

Заболевание	Частота заболевания второго близнеца, %	
	у однояйцовых	у двуяйцовых
Туберкулез	66,7	23
Идиотия, имбецильность, дебильность	97	37
Маниакально-депрессивный психоз	96	19
Шизофрения	69	10
Эпилепсия	56	10
Сахарный диабет	65	18
Врожденный пилоростеноз	67	3
Косолапость	32	3
Заячья губа	33	5
Эндемический зоб	71	70

женского пола. При наличии в клетке нескольких Х-хромосом количество полового хроматина равно их числу минус единица.

Не каждая соматическая клетка женщины содержит половой хроматин. Процент хроматинположительных ядер обычно отражает функциональное состояние организма и уменьшается при болезнях.

Исследование «барабанных палочек» в ядрах сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов. В норме у женщин около 3% нейтрофильных гранулоцитов имеют эти характерные выросты в ядре. Иногда их число в клетке может быть более одного; оно равно количеству Х-хромосом минус единица.

Биохимические методы. По мере изучения наследственных заболеваний появляются новые методы их биохимической идентификации. Ферментопатии устанавливаются путем определения активности фермента или продуктов реакции, катализируемой этим ферментом.

В настоящее время разработано несколько экспресс-методов диагностики наследственных аномалий обмена веществ при помощи исследования мочи младенца или капли крови, взятой из пятки. Например, фенилкетонурию обнаруживают при помощи реактивного карандаша, которым проводят по мокрой пеленке младенца. Исследование эритроцитов младенца на наличие фермента, необходимого для обмена галактозы, помогает раннему обнаружению галактоземии.

Экспериментальное моделирование наследственных болезней у животных. С этой целью выводят мутантные линии животных, имеющих наследственные дефекты, аналогичные таковым у человека (ге-

миопатия у собак, дефекты губы и неба у мышей, атеросклероз у голубей, мышечная дистрофия у хомяков и кур).

В связи с тем, что клиницистов не удовлетворяет диагностика наследственной патологии после рождения, разрабатываются методы диагностики в период внутриутробного развития. Так, при исследовании амниотической жидкости (*амниоцентез*), в которой определяют содержание различных продуктов обмена и активность ферментов, а в клеточных элементах – половой хроматин и кариотип, можно установить около 70 наследственных заболеваний. При обнаружении опасной наследственной патологии беременность можно прервать.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Этиологическое лечение наследственной патологии (генная инженерия) в настоящее время находится в стадии экспериментального изучения.

Наиболее разработаны методы *патогенетической* и *симптоматической терапии*, принципы которой заключаются в следующем.

1. Исключение из рациона больных тех компонентов пищи, которые превращаются в токсические вещества. Например, фенилкетонурия до недавнего времени считалась неизлечимой. Перевод младенца на диету, почти лишенную фенилаланина, предотвращает развитие слабоумия. Подобным образом поступают при рецессивной фруктозурии и галактоземии.

2. Добавление необходимых компонентов в пищевой рацион. Принципиально это возможно в тех случаях, когда установлен дефицит синтеза определенного вещества в организме больного и введение его с пищей компенсирует этот недостаток.

3. Исключение из употребления тех лекарственных препаратов, к которым обнаружена наследственно обусловленная непереносимость.

4. Возмещение недостающего продукта деятельности отсутствующего гена, например антигемофильного глобулина при гемофилии, γ-глобулина при агаммаглобулинемии, гормона щитовидной железы при некоторых формах наследственного нарушения его синтеза (заместительная терапия).

5. Применение различных видов хирургического лечения при уродствах скелета, раздвоении губы и т.д. Удаление пораженных органов, например, ободочной кишки в случае наследственного полипоза ее с тенденцией к малигнизации.

Борьба с мутагенными факторами, строгий токсико-гигиенический контроль за выпуском каждого нового лекарственного препарата являются истинной профилактикой наследственных болезней.

Научные представления о многофакторной природе таких широко распространенных хронических заболеваний, как гипертоническая болезнь, атеросклероз, сахарный диабет и др., позволяют

широко и эффективно использовать гигиенические мероприятия с профилактической целью.

Предупреждение людей с отягощенной наследственностью о возможности рождения у них больного потомства и определение степени этого риска являются основанием для разумного решения вопроса о деторождении. При рождении ребенка с наследственной патологией ранняя диагностика позволит установить оптимальный режим его жизни и лечение.

В развитии некоторых наследственных заболеваний имеются критические возрастные периоды наибольшей вероятности их проявления. Вопрос о деторождении в этом случае можно решать после наступления этого срока.

Прерывание беременности на ранних ее стадиях после выявления генетического дефекта при помощи амниоцентеза тоже можно рассматривать как средство профилактики наследственных болезней.

Возможна лекарственная коррекция генетических нарушений обмена веществ с целью предупреждения развития морфологических и функциональных проявлений наследственной болезни.

Большое значение в предупреждении наследственных заболеваний имеют некоторые социальные факторы (ограничение браков между близкими родственниками, борьба с предрассудками, приводящими к образованию расовых и религиозных изолятов).

Не лишен основания совет врача-генетика иметь детей в более молодом возрасте.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

Внутриутробный период жизни - это прежде всего период реализации генетической программы развития. Он протекает в условиях особой защищенности, тем не менее это не исключает влияния патогенных факторов на развивающийся организм. Повреждающее действие может проявиться на любом этапе раннего онтогенеза, но особенно в так называемые *критические периоды*. Критические периоды — это узловые точки развития, когда после очередной стадии определяются дальнейшие пути становления всего зародыша или отдельных его зачатков, вступление их в новый этап морфогенеза. Эти периоды характеризуются высокой метаболической активностью в соответствующих зачатках и повышенной их чувствительностью к действию повреждающих факторов. Различают два основных критических периода:

1) первая неделя, заканчивающаяся имплантацией. Включает переход зародыша от стадии дробления к дифференцировке на три зародышевых листка; 2) закладка органов, в том числе плаценты - так называемый период плацентации и большого органогенеза (3-8 нед.).

Классификация. Все нарушения внутриутробного развития делятся в зависимости от его периодизации. Следует заметить, что еще

ко оплодотворения, во время гаметогенеза, могут возникать различные нарушения (так называемые гаметопатии), влияющие впоследствии на формирование образовавшегося организма. Из нарушений собственно внутриутробного развития можно выделить следующие:

1. *Бластопатии.* Они формируются в 1–15-е сутки развития зародыша (бластописты), когда он после оплодотворения спускается по трубе в матку, находится в ней примерно 3 сут. и в начале 2-й недели развития имплантируется. В это время происходят дробление зародыша, т.е. образование эмбриобласта, формирование трофобласта и дифференцировка на три зародышевых листка.

2. *Эмбриопатии.* К ним относятся нарушения, возникающие с периода дифференцировки эмбриобласта до конца закладки органов (16 сут.–12 нед.).

3. *Фетопатии.* Нарушения развития плода. Выделяют патологию раннего фетогенеза, характеризующегося образованием тонких структур до достижения жизнеспособности плода (12 нед.–7 мес.), и нарушения позднего фетогенеза, когда идет становление функций плода и одновременно старение плаценты (с 7 мес. до родов).

Этиология. Причины нарушений внутриутробного развития могут быть разделены на 3 основные группы.

1. *Неполноценность половых клеток или гаметопатии.* Гаметопатии могут быть результатом наследственных дефектов, влияния патогенных факторов внешней среды и нарушений в организме матери. При участии в оплодотворении неполноценных половых клеток образуется зигота, которая чаще всего погибает или дает аномальный плод.

2. *Патогенные факторы внешней среды.* Они являются причиной бластопатий, эмбрио- и фетопатий. К ним относятся недостаток кислорода, ионизирующая радиация, нарушения питания матери, инфекционные, химические и термические агенты, лекарственные препараты, психоэмоциональные факторы, нарушающие адаптацию матери к беременности.

Из химических факторов следует выделить: 1) никотин, вызывающий спазм сосудов матки и плода, приводящий в конечном счете к гипоксии и гипотрофии плода, угнетение иммуногенеза; 2) алкоголь, вызывающий отравление, в своем крайнем выражении проявляющееся в алкогольном синдроме плода (задержка роста и развития, энцефалопатия, множественные дисморфозы и т.д.); 3) пестициды и некоторые лекарственные препараты.

Из биологических факторов наибольшую опасность представляют вирусы, особенно краснухи, кори, гриппа, проникающие в плод через неповрежденную плаценту и вызывающие тератогенные и мутагенные эффекты. Из заболеваний плода, вызываемых простейшими, наиболее известен токсоплазмоз.

3. *Болезни матери.* На первых этапах внутриутробного развития решающим фактором может быть генитальная патология матери, а именно недостаточность яичников и повреждение эндометрия.

При повреждении эндометрия особую опасность представляет травмирование чувствительных нервных окончаний, приводящее к разрыву рефлекторных связей между маткой и яичниками и вторичному снижению синтеза эстрогенов. При снижении влияния гормонов яичников на матку нарушается подготовка трофической среды для зародыша, сам процесс имплантации, а позже – плацентация (Л.А.Попова). Последнее приводит к формированию первичной плацентарной недостаточности. В плодном периоде наибольшую опасность представляют болезни матери, вызывающие уменьшение плацентарного кровообращения и развитие вторичной плацентарной недостаточности (гипертония, анемия, поздний токсикоз). При поражении отдельных органов и систем материнского организма могут оказаться измененными функции гомологических структур у плода. Причиной нарушения со стороны внутриутробно развивающегося организма может быть также иммунная агрессия матери по отношению к нему.

Общие закономерности развития патологических процессов во внутриутробном периоде.

1. В процессе внутриутробного развития организма меняется характер его реакций на действие патогенных факторов. Ранним стадиям эмбриогенеза присуща лишь альтерация. Поэтому все патогенные воздействия вызывают только повреждение, нарушение процессов формообразования, задержку развития организма или отдельных органов, а также дискоординацию темпов роста и дифференцировки различных тканевых компонентов и формирование уродств.

У плодов уже наблюдается пролиферация, но сосудистый компонент воспалительной реакции еще проявляется слабо. Воспаление и иммунологическая реактивность не сформированы даже к рождению, и становление их продолжается в постнатальном периоде. В позднем фетогенезе плод болеет в основном как взрослый организм, но с некоторыми особенностями: 1) любой патологический процесс в любом органе в этот период приводит к нарушению еще не завершенной дифференцировки тканей этого органа; 2) инфекционный процесс всегда носит генерализованный характер; 3) процесс регенерации, начиная с раннего фетогенеза, идет с выраженной гиперпродукцией мезенхимальных элементов, что приводит к фиброзу органов.

2. В процессе внутриутробного развития чувствительность к повреждающим факторам постепенно снижается, а в конце беременности приближается к таковой у взрослого организма. Характер повреждения при этом определяется в основном не специфичностью действующего фактора, а стадией развития в момент воздействия.

Влияние любых патогенных факторов в конкретной стадии развития приводит к однотипным нарушениям – аномалиям тех структур, которые в данный момент имеют наибольшую чувствительность к повреждению, т.е. проходят свой критический период. С другой

стороны, одно и то же воздействие в разные стадии развития вызывает аномалии различных органов, именно тех, критический период которых приходится на данную стадию. Например, облучение беременных крыс рентгеновскими лучами в одинаковой дозе на 10-й день беременности вызывает анэнцефалию, на 11-й — микро- и анофтальмию, на 14-й — аномалии конечностей. Знание этих критических периодов помогает дифференцировать врожденные и наследственные пороки развития.

3. В зависимости от силы воздействия патогенного фактора плод реагирует на него по-разному: 1) при чрезмерном воздействии наблюдается общее торможение развития функциональных систем, приводящее к гибели плода или появлению грубых форм патологии; 2) при влиянии факторов средней силы отмечаются перезревание функциональных систем плода, участвующих в компенсации нагрузки, и недоразвитие других (так называемая физиологическая незрелость); 3) при слабых воздействиях наступает «физиологический стресс», тренирующий адаптационные возможности плода.

Бластопатии. После оплодотворения начинается реализация генетической программы развития зародыша, результат которой зависит как от полноценности гамет, так и от условий реализации. Условия могут изменяться по двум причинам. Во-первых, вследствие патогенного влияния факторов среды, препятствующего расхождению хромосом в клетках. Это проявляется в нарушении формирования осей и общего плана строения зародыша. Не имея механизмов регенерации, зародыш при этом отвечает на повреждение образованием дополнительного целого организма или его части в форме свободных и сращенных близнецов, циклопией, тератомой и т.д. Во-вторых, задержка процесса имплантации препятствует развитию зародыша и часто приводит к его гибели.

Эмбриопатии. Особенностями периода эмбриогенеза являются формирование плаценты и большинства органов развивающегося организма. Нарушение плацентации и, следовательно, становления системы мать–плод приводит к гибели либо резкой задержке общего развития эмбриона и снижению его жизнеспособности. Нарушение органогенеза проявляется пороками развития отдельных органов (головного мозга, глаз, сердца и т.д.).

Фетопатии. В плодный период, когда органогенез в основном уже закончен, патогенные факторы вызывают нарушение развития тех органов и систем, которые еще продолжают свое формирование, — ЦНС, эндокринной, половой, сердечно-сосудистой, системы соединительной ткани. Отдельная группа нарушений в этом периоде представлена последствиями персистирования (замедление обратного развития) эмбриональных структур (например, мочевого протока – урахуса), когда они своевременно не исчезают, либо сохранением первоначального расположения некоторых органов (например, крипторхизм).

Патология плодного периода в значительной степени связана с нарушениями системы мать–плод. Если нарушается кровообращение в плаценте и вслед за этим все ее функции (дыхательная,

трофическая, защитная, выделительная, гормонообразующая), то развивается универсальный синдром *вторичной плацентарной недостаточности*. Это приводит, как и в случае нарушения плацентации, к снижению трофики плода, его физиологической незрелости (так называемые *неспецифические фетопатии*).

Если же вследствие соматических заболеваний у матери страдает функция только какого-то определенного органа, у плода в силу системной организации его взаимоотношений с матерью изменяется функция гомологического органа (*специфические фетопатии*). Так, женщины с заболеваниями сердца нередко рождают детей с пороками данного органа. Предполагают иммунные механизмы этого поражения. Снижение функции отдельных эндокринных желез в материнском организме вызывает у плода преждевременное компенсаторное усиление активности тех же желез. Если это усиление достаточно выражено, то оно может нарушать нормальный ход системогенеза, в результате чего новорожденное потомство будет иметь одновременно признаки незрелости одних органов и систем и гиперфункции других. Такая досрочная активация приводит в последующем к истощению преждевременно развившейся функции и ее недостаточности после рождения (особенно в пубертатном периоде). Примером подобных нарушений может быть гиперплазия инсулярного аппарата у ребенка, мать которого была больна диабетом. Последствиями этого являются гипогликемия, большая масса тела ребенка, ряд тератогенных проявлений в виде поражения костно-мышечной, сердечно-сосудистой систем, ЦНС, раннее развитие диабета.

РОЛЬ КОНСТИТУЦИИ В ПАТОЛОГИИ

Конституциональный тип — это единый комплекс достаточно устойчивых морфологических, функциональных, в том числе психических, существенных особенностей организма, определяющих его реактивность и сложившихся на наследственной основе под влиянием факторов внешней среды.

Конституциональные особенности влияют на индивидуальную реактивность организма, его адаптационные особенности, своеобразие течения физиологических и патологических процессов, патологическое предрасположение. Течение любого заболевания, его прогноз и лечение зависят не только от характера и силы патогенного воздействия, но и от индивидуальных особенностей организма.

Чрезвычайное значение для конституционального типа имеет вопрос о соотношении наследственного и приобретенного. Внешняя среда является условием проявления и реализации наследственных признаков, которые можно назвать потенциальными возможностями организма. Вместе с тем она может способствовать формированию новых признаков, имеющих конституциональное значение. Хорошо известно, например, что инфекция и интоксикация, авитаминоз и облучение могут резко изменить телосложение,

реактивность и резистентность организма. Особенно вредны эти патологические воздействия в период внутриутробного развития и в детском возрасте. Для человека несомненное значение имеют социально-гигиенические факторы – условия быта, труда, питания, экологии и др.

В трактовке понятия «конституция» существуют две противоположно направленные точки зрения. Сторонники одной отождествляют конституциональный тип с генотипом, считают ее соматической предопределенностью организма. Из этого следуют неизбежность возникновения болезни и невозможность ее предупреждения при наличии патологического предрасположения к ней. Вред такой точки зрения совершенно очевиден. Вместе с тем не следует переоценивать роль внешних факторов и считать, что конституциональные особенности организма можно произвольно изменять (вторая точка зрения). Правильная позиция заключается в том, чтобы при воспитании и лечении человека ориентироваться на слабые и сильные стороны его конституции, своевременно выявлять патологическое предрасположение и по возможности влиять на его проявление.

Классификация конституциональных типов. При большом разнообразии индивидуальных особенностей организма в целях практической медицины необходимо выделить несколько характерных конституциональных типов. За основу классификации принимают различные признаки, например морфологические, биохимические, возбудимость отдельных частей вегетативной нервной системы, темперамент, типы высшей нервной деятельности и др.

Первая ***классификация*** была предложена ***Гиппократом***. Он обратил внимание на различие между людьми, заключающееся в особенностях темперамента и поведения в обществе. Именно эти наблюдения Гиппократ положил в основу своей классификации. Холерик, сангвиник, флегматик и меланхолик – типы, выделенные Гиппократом и существующие до сих пор. *Холерик* – порывист, вспыльчив, иногда необуздан, раздражителен. Работоспособность его высокая, но непостоянная. *Сангвиник* – общительный, живой, подвижный, эмоциональный. *Флегматик* – спокойный и медлительный, но устойчивый. *Меланхолик* – замкнутый, иногда подавленный, нерешительный.

Древние врачи в общих чертах отмечали даже склонности людей того или иного темперамента к определенным заболеваниям и стремились дать каждому человеку рекомендации рационального поведения в жизни. Сангвиник, например, склонен к полнокровию, апоплексии, головной боли и сахарной болезни. Ему больше, чем другим людям, полезно столь популярное в древнее время кровопускание.

В объяснении конституциональных различий Гиппократ, естественно, находился на уровне научных воззрений античности. Правильное смешение основных соков организма (крови, слизи, черной, желтой желчи) – кразис –

с преобладанием одного из них формирует, по его мнению, тот или иной конституциональный тип. Неправильное смешение этих соков (дискразия) — главная причина болезненных состояний. Наивность этих суждений только кажущаяся. Гуморальная патология по Гиппократу созвучна современным биохимическим представлениям о роли гормонов и биологически активных веществ в различных физиологических и патологических процессах.

В основу классификации более позднего времени положен морфологический принцип. Отличительными признаками служили пропорции скелета, соотношение между вертикальными и горизонтальными размерами тела, преимущественное развитие той или иной физиологической системы.

Однако не эти вопросы являются главными при исследовании конституциональной принадлежности. Форма — это пластическое выражение функции. Существует несомненная связь между внешними и внутренними признаками организма. По некоторым внешним признакам можно составить представление о более существенных особенностях организма, о возможных физиологических и патологических реакциях, о некоторых чертах характера. По выражению Кречмера, лицо – визитная карточка общего конституционального типа человека. Учение о конституциональных типах должно дать в руки практического врача возможность при первом же взгляде на больного сделать предположение о его функциональных особенностях и даже некоторых патологических склонностях. Морфологическое направление в конституции доминирует и в настоящее время.

Одна из наиболее популярных морфологических ***классификаций*** принадлежит ***Сиго***. По преимущественному развитию той или иной физиологической системы он различал следующие четыре конституциональных типа: *дыхательный*, или респираторный; *пищеварительный*, или дигестивный; *мышечный*; *мозговой*, или церебральный (рис. 4.2). Сиго принадлежал к числу тех исследователей, которые считали, что конституциональный тип человека формируется в течение жизни, главным образом в детстве, под влиянием тренировки.

Весьма распространена ***классификация Кречмера***. Он различал три конституциональных типа: *атлетический*, *пикнический* и *астенический*. Внешние особенности каждого из них показаны на рисунке 4.3. Кречмер, психиатр по специальности, пытался связать морфологические особенности человека не только с особенностями характера, психики и темперамента, но и с частотой определенных психических заболеваний. Среди страдающих шизофренией астенический тип встречается чаще других, больные эпилепсией – в основном атлеты по телосложению, а среди страдающих маниакально-депрессивным психозом наиболее часто встречается пикнический тип.

В клинике широкое распространение получила ***классификация М.В. Черноруцкого***. Каждому из конституциональных типов — *гипостеническому*, *гиперстеническому* и *нормостеническому* — он дал

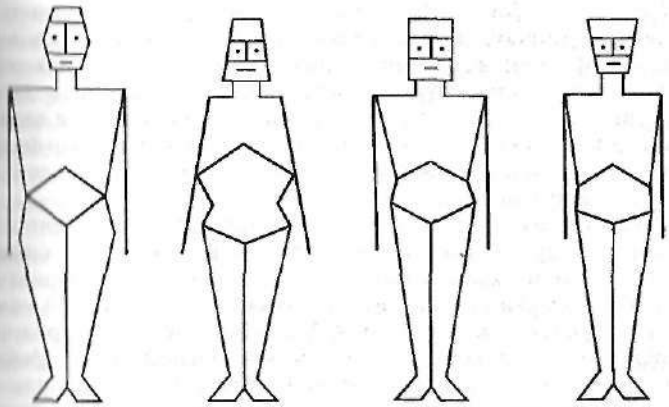


Рис. 4.2. Классификация конституциональных типов по Сиго.

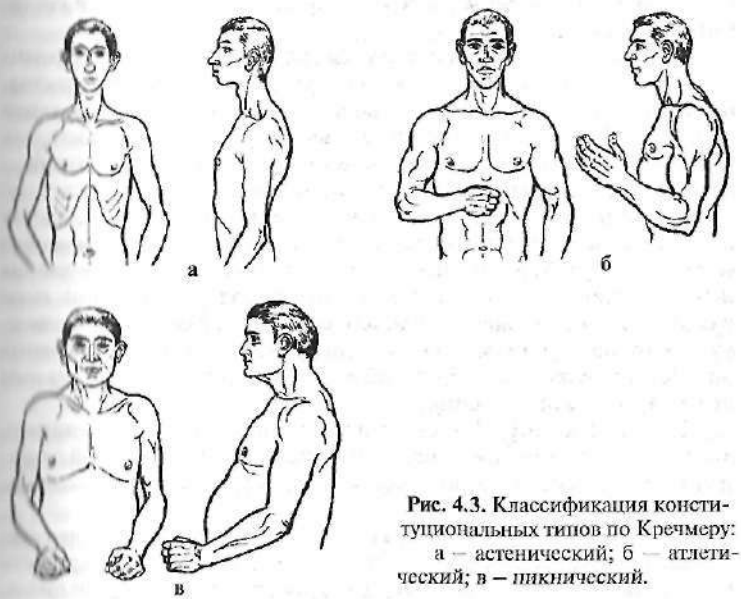


Рис. 4.3. Классификация конституциональных типов по Кречмеру: а — астенический; б — атлетический; в — пикнический.

характеристику с точки зрения основных функций и обмена веществ. Так, у гипостеника снижены артериальное давление и всасывательная способность кишок, повышен обмен веществ. Для гиперстеника характерны более высокое артериальное давление, замедленные обменные процессы, сниженная толерантность к углеводам, медленное выведение продуктов обмена, склонность к ожирению.

Ценность любой морфологической классификации определяется степенью установления коррелятивных связей между морфологическими и функциональными признаками. В связи с этим интересен такой подход к конституции, в основу которого положена характеристика систем, объединяющих совокупность органов в единый физиологический тип. С точки зрения А.А.Богомольца – это физиологическая система соединительной ткани, И.П.Павлова – центральная нервная система.

А.А.Богомолец в структурных и функциональных особенностях организма ведущее значение придавал физиологической системе соединительной ткани и потому в основу своей классификации конституциональных типов положил особенности активной мезенхимы. *Астенический* тип, по А.А.Богомольцу, характеризуется преобладанием тонкой, нежной соединительной ткани; *фиброзный* – более плотной и волокнистой; *липоматозный* – обильным развитием жировой ткани, способностью элементов мезенхимы к жировой инфильтрации и разного рода декомпозиции липоидного характера; *пастозный* – преобладанием отечной, рыхлой соединительной ткани.

При разделении людей и животных на типы И.П.Павлов исходил из того, что внутреннее единство всех частей организма, его реактивность и уравновешенность с внешней средой обеспечиваются центральной нервной системой. Высшая нервная деятельность, как известно, характеризуется следующими основными свойствами – силой раздражительного и тормозного процессов, их подвижностью и уравновешенностью. С этой точки зрения ***И.П.Павлов*** выделил следующие конституциональные типы: *сильный неуравновешенный возбудимый*, или безудержный (с сильными процессами возбуждения и торможения, но с относительным преобладанием первого); *сильный уравновешенный подвижный*, или быстрый; *сильный уравновешенный спокойный*, или медленный (инертность основных нервных процессов); *слабый* (слабость обоих процессов с относительным преобладанием торможения).

Для человека И.П.Павлов предложил еще одну классификацию, в основу которой положил преобладание I или II сигнальной системы. В зависимости от этого различал *мыслительный* и *художественный* типы.

Полезным для практики оказалось деление людей на конституциональные типы в зависимости от различной чувствительности к лекарственным средствам. Это было предложено немецким гомеопатом С.Ганеманом и легло в основу использования лекарств в малых дозах.

При изучении конституциональных типов становится очевидным, что к чистым типам относится меньшинство людей, большинство представляет собой промежуточные типы. Были предприняты попытки охарактеризовать их, однако задача классификации промежуточных конституциональных типов до сих пор не решена.

При изучении конституциональных типов человека необходимо учитывать биологические ритмы, которые, как и конституциональные признаки, влияют на реактивность организма и должны приниматься во внимание при изучении патогенеза заболеваний.

Значение учения о конституциональных типах понимали еще древние врачи. Они знали некоторые сильные и слабые стороны каждого типа, заметили, например, тенденцию «длинного» типа к заболеваниям органов дыхания, а «короткий» тип характеризовали как status apoplexicus. К настоящему времени подобных связей описано немало, но большинство из них установлено эмпирически. Например, при туберкулезе первичное инфицирование не зависит от телосложения, но течение болезни более тяжелое и частота смертельных исходов выше среди лиц астенического типа. Атеросклероз и коронарная болезнь чаще наблюдаются у людей пикнического типа; язвенная и гипертоническая болезнь, неврастения – у людей с возбудимым типом нервной системы. Замечено также, что характер симптомов при неврозах связан с телосложением. Например, истерия и депрессия более свойственны лицам атлетического и пикнического типов, страх и тревога – лицам астенического типа.

В настоящее время задача науки состоит в изучении природы установленных связей, которая, вероятно, является генетически обусловленной. По-видимому, один локус хромосомы контролирует одновременно группу признаков – морфологических, функциональных и психических. Требуют подробного изучения механизмы влияния внешней среды на формирование конституционального типа.

Изучение слабых, наиболее уязвимых сторон конституциональных типов у людей позволяет предупредить их травмирование, вовремя выявить склонность к заболеванию, предвидеть течение заболевания, индивидуализировать лечение. Профилактическая медицина, исходя из этого, может рекомендовать наиболее благоприятные условия жизни и деятельности для представителей каждого конституционального типа.

С учением о конституциональной принадлежности тесно связано представление о диатезе. **Диатез** – ***это своеобразная аномалия конституциональных признаков, характеризующаяся патологической реакцией организма на физиологические и патологические раздражители.*** Диатез наиболее часто проявляется в детском возрасте, когда еще недостаточно созрели механизмы гомеостаза.

В настоящее время существует несколько классификаций диатеза, одна из которых приводится ниже.

При *экссудативно-катаральном диатезе* внешний вид больного нормальный или пастозный, легко возникают воспалительные процессы с образованием экссудата, со склонностью к затяжному течению и аллергическим проявлениям. Часты экзематозные явления на коже. У этих лиц отмечается наследственная склонность к выработке антител типа IgE (реагинов) в ответ на разнообразные экзоаллергены. В связи с этим легко развиваются аллергические

реакции немедленного типа с освобождением биологически активных веществ – серотонина, гистамина, чувствительность к которым резко повышена. Клинически наблюдаются бронхиальная астма, крапивница, отек Квинке, ложный круп, анафилактический шок.

Лимфатико-гипопластический диатез. Внешний вид больного характеризуется пастозностью и бледностью, мышечная ткань развита слабо, увеличены лимфатические узлы. Симптоматика нарушений очень разнообразна. С одной стороны – это явления гиперплазии и одновременно недостаточности лимфоидной ткани. Часты ангина и фарингит, в крови лимфоцитоз, селезенка увеличена. Предрасположенность к аутоаллергическим заболеваниям. С другой стороны – явления гипопластического характера, соматического и психического инфантилизма. Ранняя гипоплазия органов и истощение репаративных и иммунологических свойств мезенхимы, преждевременное изнашивание организма, ранний атеросклероз. Другое название этого состояния – status thymicolymphaticus. Его объясняют задержкой инволюции вилочковой железы, что, в свою очередь, обусловлено нарушением регуляторных влияний на нее гормонов коры надпочечников желез. Организм очень раним, возможна неожиданная смерть от незначительных причин.

Нервно-артритический диатез. Внешний вид больного нормальный или пастозный, возможно ожирение; возбудимость нервной системы повышена. Наиболее характерна склонность к деформирующим заболеваниям суставов неинфекционного происхождения; кожным заболеваниям типа экземы; нарушениям психики; подагре, ожирению, диабету, ревматизму.

Астенический диатез характеризуется общей адинамией, лабильностью сосудистых реакций. Часто отмечается опущение внутренних органов.

Бывают и смешанные проявления различных диатезов.

Важно подчеркнуть, что диатез – это не фатальное предрасположение к патологическому процессу. Условия внешней среды могут способствовать или препятствовать его проявлению. Диатез – это еще не заболевание, а предрасположение к нему. К сожалению, на практике диатез нередко считают заболеванием, хотя на самом деле он предшествует болезненному состоянию и находится в латентном виде. Необходимо стремиться к распознаванию диатеза в этом периоде и по возможности смягчать или тормозить его проявление. В основе многих проявлений диатеза лежат, по-видимому, наследственные ферментопатии. Необходима дальнейшая разработка методов их диагностики, а также способов диетической и лекарственной коррекции.

Глава V. РЕАКТИВНОСТЬ И ЕЕ РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Реактивность – это свойство организма реагировать определенным образом на воздействие окружающей среды (Сиротинин Н.Н., 1966). Она является таким же свойством организма, как рост, размножение, питание, обмен веществ (Ало А.Д., 1980). Реактивность формируется в процессе эволюции, в фило- и онтогенезе. Она отражает видовые, групповые и индивидуальные особенности реагирования. Реактивность – одна из основных форм связи и взаимодействия организма как единой системы со средой, главным образом защитного, приспособительного характера.

Первоначальные представления о реактивности возникли еще у врачей древних исторических эпох, отмечавших, что разные люди болеют неодинаково. Однако понятие «реактивность» возникло лишь к началу XX в., когда патологи стали выделять различные типы реагирования организма. Учение о реактивности с позиций общей патологии возникло и разрабатывалось в нашей стране и является достижением отечественных патологов. Большую роль в решении этой проблемы сыграли сравнительно-патологические исследования И.И.Мечникова о фагоцитозе и его участии в воспалении и иммунитете; работы Н.Н.Сиротинина, установившего общие закономерности эволюции реактивности в фило- и онтогенезе; представления А.А.Богомольца, связавшего конституцию и реактивность со свойствами соединительной ткани.

Понятие реактивности прочно вошло в практическую медицину, способствуя более правильной оценке состояния больного. Реактивность организма является одним из важных факторов патогенеза болезней, поскольку патологическая реактивность характеризуется понижением приспособительных возможностей организма.

Любой патологический процесс в той или иной степени меняет реактивность организма, и в то же время изменение реактивности, превысившее физиологические границы, может стать основой развития заболевания. В связи с этим изучение реактивности и ее механизмов имеет важное значение для понимания патогенеза заболеваний и целенаправленного их лечения.

В клинике внутренних и инфекционных болезней различают гиперергическое и гипоергическое течение пневмонии, туберкулеза, дизентерии и других заболеваний. *Гиперергическими* называют болезни с быстрым и интенсивным течением, выраженными изменениями в деятельности органов и систем. Под *гипоергическими* понимают заболевания с вялым течением, стертыми симптомами, низким уровнем антителообразования и фагоцитоза.

Виды реактивности. Наиболее общей формой реактивности является *биологическая*, или *видовая, реактивность*, которая определяется прежде всего наследственными факторами и выражает способность всех представителей данного вида реагировать на различные воздействия окружающей среды (токсины, гипоксию, радиальное ускорение и др.) однотипными изменениями жизнедеятельности, как правило, защитно-приспособительного характера. Ее также называют первичной. Видовые особенности реактивности определяют видовой иммунитет к инфекционным заболеваниям. Так, видовым иммунитетом объясняется невосприимчивость человека к возбудителям чумы рогатого скота. Примерами видовых изменений реактивности являются зимняя спячка животных, сезонная миграция рыб и птиц. При зимней спячке, характеризующейся глубоким угнетением активности нервной, 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 болеют. Спячка повышает устойчивость к стрихнину и другим ядам.

На основе видовой реактивности формируется групповая и индивидуальная. *Групповой реактивностью* обладают люди, сходные по каким-либо наследственно-конституциональным особенностям. Например, по конституциональному типу, группе крови, лейкоцитарным антигенам и др. Известно, что люди с I группой крови чаще болеют язвенной болезнью желудка, а имеющие антиген HLA-B8 – сахарным диабетом. *Индивидуальная реактивность* обусловлена наследственными и приобретенными факторами. Она зависит от тех условий внешней среды, в которых организм развивается, – характера питания, климатического пояса, содержания кислорода в атмосферном воздухе и т.д.

Реактивность зависит от пола. В женском организме реактивность меняется в связи с менструальным циклом, беременностью. Женский организм более устойчив к гипоксии, кровопотере, радиальному ускорению, голоданию.

Известна роль возраста в реактивности. Ранний детский возраст характеризуется простыми формами реагирования и, как правило, низкой реактивностью. Это определяется неполным развитием нервной, эндокринной и иммунной систем, несовершенством внешних и внутренних барьеров. Более сложная и в большинстве случаев высокая реактивность наблюдается в зрелом возрасте, постепенно снижаясь к старости. Лица старческого возраста очень восприимчивы к инфекции, у них часто развиваются воспалительные процессы в легких, гнойничковые поражения кожи, слизистых оболочек. Причина этого заключается в ослаблении иммунных реакций и снижении барьерных функций старого организма.

Индивидуальная реактивность может быть специфической и неспецифической. *Специфическая реактивность* выражается в способности образовывать антитела на антигенные раздражения. Таким

требованиям удовлетворяет иммунная реактивность. Она обеспечивает невосприимчивость к инфекционным болезням, или иммунитет в собственном смысле слова, реакции биологической несовместимости тканей, повышенной чувствительности.

Неспецифическая реактивность проявляется при действии на организм различных факторов внешней среды. Она реализуется с помощью таких механизмов, как стресс, изменение функционального состояния нервной системы, парабиоз, фагоцитоз, биологические барьеры и др.

Специфическая и неспецифическая реактивность может быть физиологической и патологической.

Физиологическая реактивность охватывает реакции здорового организма в благоприятных условиях существования. Примером могут служить иммунитет (специфическая реактивность), реакция организма на действие различных факторов внешней среды в пределах, не нарушающих гомеостаза (неспецифическая реактивность).

Патологическая реактивность проявляется при воздействии на организм болезнетворных факторов. Примером специфической патологической реактивности являются аллергия, иммунодефицитные и иммунодепрессивные состояния. Проявлением неспецифической патологической реактивности является изменение реактивности при травматическом шоке, наркозе. При шоке угнетается реактивность по отношению к инфекционным и другим болезнетворным воздействиям. Угнетается фагоцитоз, меняется чувствительность к лекарственным препаратам.

По формам проявления различают повышенную (*гиперергия*), пониженную (*гипоергия*) и извращенную (*дизергия*) реактивность.

Реактивность на различных уровнях организации живых систем. Реактивность, формируясь на основе наследственности, конституционального типа, определенного уровня развития нервной, эндокринной и иммунной систем, является свойством организма как целостной системы, и в то же время о реактивности можно судить на различных уровнях организации этой системы, начиная с субклеточного. Примером *реактивности на молекулярном уровне* служит реакция молекулы HbS при серповидно-клеточной анемии на гипоксию, результатом которой являются изменение растворимости гемоглобина и образование кристаллов, повреждающих эритроциты.

Клеточная реактивность связана с мембранными процессами, обеспечивающими взаимодействие клетки с окружающей ее средой посредством встроенных в нее белковых структур, выполняющих функцию клеточных рецепторов и ионных каналов.

Реактивность на клеточном уровне наблюдается при осуществлении лейкоцитами фагоцитоза, при дегрануляции тучных клеток комплексом антиген–антитело. *Реактивность органа* проявляется, например, в спазме гладкомышечных органов в ответ на повторное поступление в организм аллергена (см. главу VII – «Аллергия»).

Примером *реактивности системы органов и организма в целом* служит перестройка терморегуляции и основных жизнеобеспечивающих систем в ответ на действие пирогена (см. главу XVI). В развитии многих патологических процессов (аллергия, воспаление) можно проследить изменения реактивности на различных уровнях.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. ВИДЫ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С РЕАКТИВНОСТЬЮ

Резистентность – это устойчивость организма к действию патогенных факторов.

В ходе эволюции организм приобрел определенные приспособительные механизмы, благодаря которым обеспечивается его существование в условиях постоянного взаимодействия с окружающей средой, многие факторы которой могли бы вызвать не только нарушения жизнедеятельности, но и гибель при отсутствии или недоразвитии этих механизмов.

Резистентность организма тесно связана с реактивностью. Способность организма противостоять повреждающим воздействиям в конечном счете определяется его реакцией как единого целого, и поэтому резистентность является одним из основных следствий и выражений реактивности организма.

Различают резистентность *пассивную* и *активную*. Пассивная связана не с активными реакциями на воздействие, а анатомо-физиологическими особенностями организма – строением кожи, слизистых оболочек, костной ткани, плотных покровов.

Активная резистентность обусловлена включением защитно-приспособительных механизмов. Так, устойчивость к гипоксии связана с увеличением вентиляции легких, ускорением кровотока, увеличением содержания эритроцитов и гемоглобина в крови и т.д. Устойчивость к инфекционному воздействию – иммунитет – связана с образованием антител и активацией фагоцитоза. Резистентность может быть *первичная, связанная с наследственными факторами*, и *вторичная* – приобретенная.

Приобретенная резистентность может быть активная и пассивная. Примером первой формы служит повышение устойчивости к гипоксии в результате акклиматизации или усиление устойчивости к инфекции после вакцинации. Приобретенная пассивная резистентность возникает при введении сыворотки, содержащей антитела.

Обычно реактивность и резистентность изменяются однонаправленно. Однако возможно и иное соотношение, при котором реактивность снижается, а резистентность повышается, как это бывает в условиях зимней спячки у животных, при глубокой гипотермии, наркозе.

Состояние реактивности следует рассматривать не вообще, а конкретно по отношению к одному или нескольким однородным факторам. Нередко повышенная реактивность к одному раздражителю сочетается с понижением реактивности к другому. При действии двух и более чрезвычайных (экстремальных) раздражителей

организм нередко отвечает лишь на один, оставаясь «глухим» к действию остальных. Известно, например, что, если животному в момент судорог на кожу нанести каплю люизита, поражение будет сравнительно слабым. Животные, подвергшиеся действию радиального ускорения, переносят смертельную дозу стрихнина, выявляют большую выживаемость в условиях гипоксии, перегревания. Такая форма реагирования не может быть названа резистентностью, поскольку в этих условиях организм не может активно противостоять действию внешней среды, сохраняя гомеостаз, а лишь переносит воздействия в состоянии глубокого угнетения жизнедеятельности. И.А.Аршавский предложил назвать такую форму реактивности *переносимостью*.

Переносимость обычно наблюдается у менее совершенных организмов, например у холоднокровных, либо в ранние периоды постнатального развития, особенно у незрелорождающихся животных (крысята, мышата). В качестве приспособительного механизма в этих условиях реализуется переход на более древний и устойчивый, хотя экономически и менее выгодный путь освобождения энергии – гликолиз.

Резистентность, в противоположность переносимости, обеспечивает *активное противодействие организма патогенным влияниям* благодаря включению защитно-приспособительных механизмов, в результате чего сохраняются постоянство внутренней среды и достаточный уровень жизнедеятельности организма.

ЭВОЛЮЦИЯ РЕАКТИВНОСТИ

Филогенез. Реактивностью обладают все живые организмы, однако в разной степени. Реактивность формировалась в процессе эволюции. Чем выше стоит животное в филогенетическом отношении, тем сложнее, совершеннее становятся его реакции на различные воздействия. У простейших и многих беспозвоночных первичная реактивность невелика, иммунологическая – отсутствует. Более совершенны и разнообразны механизмы реактивности у позвоночных.

Становление реактивности сочетается с появлением механизмов активного приспособления к действию таких вредных факторов, как недостаток кислорода, изменение температуры и т.д. У рыб впервые появляются комплемент и антитела, но последние не столь специфичны, как у теплокровных. Аллергии у этих животных не бывает. У земноводных же и рептилий она выражена слабо. У холоднокровных хорошо выражена воспалительная реакция, выражающаяся не только фагоцитозом, но и сосудистой реакцией.

Теплокровные обладают более выраженной реактивностью, что связано с повышением уровня метаболических процессов и уровнем развития эндокринной и нервной систем. Они более реактивны к действию различных факторов и в то же время у них лучше развиты приспособительные реакции к недостатку кислорода, к повышению и понижению температуры среды путем изменения

теплопродукции и теплоотдачи. У всех теплокровных четко выявляется иммунная реактивность. Только у теплокровных, и в особенности у млекопитающих, отмечается аутоаллергия. Интенсивно выражены все элементы воспалительной реакции.

Таким образом, в процессе эволюции совершенствуются механизмы, с помощью которых организм реагирует на различные воздействия внешней среды. В то же время появляются механизмы, с помощью которых организм активно приспосабливается к постоянно меняющимся условиям внешней среды и определяет возможность сохранения гомеостаза и активной жизнедеятельности.

Механизмы пассивной резистентности у холоднокровных и беспозвоночных имеют другое значение. Они не всегда направлены на сохранение гомеостаза. Гомеостаз может меняться (снижается обмен веществ, температура, уменьшается потребность в кислороде), но выживаемость при этом даже повышается. Типичным примером этого является зимняя спячка. Холоднокровные при понижении температуры переходят в состояние анабиоза и даже переносят замораживание, а после согревания возвращаются к нормальной жизни.

Онтогенез. Особый интерес представляет становление реактивности в процессе онтогенеза.

В *период внутриутробного развития* человека первичная реактивность снижена, иммунная обеспечивается естественными антителами, аллергическая реактивность отсутствует. Нарушения реактивности обычно связаны с наследственными факторами и проявляются на молекулярном и клеточном уровне. Примером может служить аномальный гемоглобин.

Состояние реактивности в *период новорожденности* определяется как наследственными факторами, так и особенностями внутриутробного развития, а также влиянием окружающей среды. У новорожденных не закончено морфологическое и физиологическое развитие нервной системы – кора большого мозга тоньше, чем у старших детей, нервные клетки не полностью дифференцированные, не закончены формирование корковых центров и миелинизация нервных волокон. Возбудимость коры головного мозга низкая, превалируют подкорковые влияния. Болевые раздражения не локализуются. В связи с незрелостью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в первые 2–4 дня после рождения отсутствует ее реакция на стрессоры. У новорожденного ребенка недостаточно развиты барьеры. Эпидермис состоит из 2–3 рядов клеток вместо 7. Кожа характеризуется большой величиной pH, что благоприятствует проникновению инфекции. В первые дни после рождения отсутствует лизоцим, титр комплемента в крови низкий, фагоцитоз обычно незавершенный. До 2 лет интерферон синтезируется в незначительном количестве.

Становление иммунной системы начинается во внутриутробном периоде в связи с функцией вилочковой железы и лимфоидной тка-

ни. Ребенок рождается с антителами, полученными от матери. Это иммуноглобулин G, который сохраняется в течение 3 мес. Первым иммуноглобулином, синтезируемым организмом новорожденного, является IgM. Его содержание повышается в течение первой недели жизни и к году достигает такового у взрослых. IgA синтезируется со 2–3-й недели. Повышение синтеза IgG определяется лишь со 2–3-го месяца жизни. Антителообразование увеличивается с развитием лимфоидной ткани, которое происходит в течение первого года жизни и заканчивается лишь к периоду половой зрелости.

В развитии аллергической реактивности наблюдается два подъема. Первый – в возрасте до 4–5 лет. Он определяется наследственными факторами и проявляется к пищевым, бытовым и микробным аллергенам. Второй – в период полового созревания и отражает завершение формирования аллергической реактивности не только под влиянием наследственных факторов, но и окружающей среды.

В период внутриутробного развития не проявляется патогенное влияние некоторых бактериальных токсинов (брюшнотифозного, сыпнотифозного). По-видимому, это объясняется отсутствием специфических рецепторов на поверхности клеток. Подобным образом объясняется в настоящее время клеточная ареактивность при врожденном иммунитете к токсинам и вирусам. В то же время к другим токсинам (гноеродных микроорганизмов, дифтерийных бактерий и др.) резистентность низкая. Механизмы резистентности формируются в течение первых лет жизни ребенка.

ПОКАЗАТЕЛИ И МЕХАНИЗМЫ РЕАКТИВНОСТИ

Показатели. Показателями неспецифической реактивности являются: раздражимость, возбудимость, чувствительность – термин, аналогичный возбудимости, но применяющийся к более сложным процессам в организме. Возможны изменения чувствительности к болевому, температурному раздражителю. Может быть нарушена чувствительность органов чувств – зрения, слуха, обоняния и др. Показателями реактивности могут служить скорость и интенсивность развития общего адаптационного синдрома, способность отвечать на раздражитель усилением секреции адреналина, учащением дыхания, повышением давления и др.

Для оценки специфической реактивности определяют особенности иммунного ответа (интенсивность антителообразования, вид иммуноглобулинов и т.д.).

Механизмы. Данные онто- и филогенеза показывают, что становление реактивности связано с совершенствованием нервной и эндокринной систем. Исследованиями И.П.Павлова и его школы, Л.А.Орбели установлено значение различных отделов центральной и вегетативной нервной системы в реактивности. Например, известно, что во время глубокого сна и наркоза поражаемость организма электрическим током меньше, чем в состоянии бодрствования. На примере зимней спячки животных хорошо демонстрируется роль

нервной системы в иммунной реактивности и резистентности к инфекциям.

Кеннон и Селье важную роль в реактивности и резистентности отводят эндокринной системе. В условиях, требующих от организма определенного напряжения и включения приспособительных механизмов, Кеннон ведущую роль отводит адреналину («аварийному гормону»), Селье – гормонам передней доли гипофиза и коркового вещества надпочечников. Особенно показательно в этом плане участие кортикостероидов в реализации воспаления, когда гликокортикоиды выступают в качестве противовоспалительных, а минералокортикоиды – провоспалительных агентов.

Известно также, что при гиперфункции щитовидной железы воспаление протекает более бурно, а при гипофункции – вяло. Значительно изменяется реактивность при сахарном диабете (плохое заживление ран, постоянные гнойничковые поражения кожи, часто присоединение туберкулеза).

Важную роль в реактивности играет соединительная ткань, элементы которой принимают участие в иммунных реакциях, фагоцитозе, обеспечивают заживление ран, обладают барьерной функцией.

Большое значение в реактивности имеют условия внешней среды. Так, при повышении температуры тела реактивность повышается даже у холоднокровных. В этих условиях у рептилий (варанов) удается вызвать анафилаксию, у лягушек – столбняк и «камфорные» судороги. У теплокровных при лихорадке повышается титр антител, усиливается фагоцитоз. Тяжело протекают инфекционные заболевания без лихорадки (холодная «дифтерия»). Снижение температуры тела повышает устойчивость к гипоксии, действию механических факторов. Реактивность снижается при полном и особенно частичном голодании. Интересно, что отдельные виды реактивности угнетаются в порядке, обратном их развитию в эволюции. Так, при голодании первыми исчезают аллергические реакции, а затем угнетается иммунитет.

Резкая перемена погоды, время года и климат также определяют состояние реактивности и резистентности.

Влияние внешней среды на человека включает также и влияние социальных факторов. Примером социального опосредования реактивности у человека является возникновение новых видов связи типа человек – машина, когда человек включается в производственный процесс. Нарушение работы этой системы, например отставание человека от темпа производственного процесса, может послужить причиной психических расстройств. Нарушение микросоциальных отношений на работе, в семье может привести к развитию невротических состояний, при которых человек начинает неадекватно реагировать на окружающую его социальную и биологическую среду.

Реактивность и биологические барьеры. Биологические барьеры – это специализированные тканевые структуры, которые осуществля-

ют защиту организма или отдельных его частей от патогенных влияний окружающей среды и обеспечивают сохранение гомеостаза. Различают *внешние* и *внутренние барьеры*. К *внешним барьерам* относятся кожа, слизистые оболочки, защищающие организм от физических, химических и биологических влияний внешней среды; органы дыхания, которые задерживают вредные вещества, находящиеся в атмосфере; пищеварительный аппарат (бактерицидное действие желудочного сока, лишение питательных веществ антигенных свойств); печень, обезвреживающая ядовитые вещества, поступающие с пищей или образующиеся в кишечнике; селезенка, лимфатические узлы и другие органы, включающие клетки системы мононуклеарных фагоцитов. *Внутренние барьеры* регулируют поступление из крови в органы и ткани необходимых энергетических веществ и препятствуют проникновению чужеродных и ядовитых веществ.

Основоположник учения о барьерных функциях Л.С.Штерн в 1929 г. высказала положение о том, что между кровью и тканевой жидкостью находятся дифференцированные защитно-регуляторные приспособления, названные ею *гистогематическими барьерами*. Каждый орган, по представлению Л.С.Штерн, имеет свою среду, потому что кровь не соприкасается с клетками органов. Функциональная характеристика барьеров зависит от физиологических и морфологических особенностей соответствующих органов и тканей. Особенностью каждого барьера является его избирательная (селективная) проницаемость. В особую группу выделены специализированные барьеры. К ним относятся гематоэнцефалический, гематоофтальмический, гематолабиринтный барьеры.

Основным структурным элементом барьеров являются кровеносные капилляры. Эндотелий капилляров в разных органах обладает характерными для соответствующего органа особенностями и является морфологической основой избирательной проницаемости барьеров.

Под эндотелием находится базальная мембрана, состоящая из волокон *коллагена и гликозаминогликанов*.

В разных органах в отношении различных веществ барьерная функция может осуществляться неодинаково. При исследовании проникновения сывороточных белков в органы было показано существование нескольких типов барьеров (В.А.Горбань). Гематоэнцефалический барьер в основном представлен сосудистой стенкой. В щитовидной железе барьер имеет тканевый уровень организации и осуществляется с помощью паренхиматозных клеток, которые посредством межклеточных контактов образуют тканевую мембрану, ограничивающую в органе зоны, куда белок не проникает. В скелетной мышце барьерную функцию выполняет сарколемма.

Гематоэнцефалический барьер имеет наиболее сложную организацию. Кроме эндотелия и базальной мембраны, в него входит основное аморфное вещество, оболочки мозга (мягкая и паутинная), а также глия с ее астроцитами.

Первые данные о гематоэнцефалическом барьере были получены П.Эрлихом (1885), который показал, что трипановый синий, введенный в кровь

крысе, окрашивает все органы за исключением мозга. Теперь известно, что в мозг не проникают микроорганизмы, токсины, лекарственные препараты, антигены, антитела. По отношению к метаболитам, гормонам, биологически активным веществам барьеры действуют избирательно, регулируя проникновение этих веществ непосредственно к клеткам мозга. Это свойство связано с локализованными в барьере ферментными системами, которые разрушают одни вещества и способствуют проникновению других. Такой ферментный барьер существует для γ-аминомасляной кислоты и диоксифенилаланина. Таким образом, барьер может активно отбирать из крови необходимые для деятельности органа вещества.

В основе барьерной функции лежат механизмы диализа, ультрафильтрации, осмоса, а также метаболическая активность клеток, входящих в структуру барьера. Интенсивность транспорта через барьер зависит от потребности органа, гемодинамики, нервных и гуморальных влияний, наличия или отсутствия морфологических и функциональных нарушений.

Выполняя защитную и регулирующую функцию, биологические барьеры поддерживают оптимальный состав питательной среды для органа и способствуют сохранению клеточного гомеостаза.

Барьерная функция меняется в зависимости от возраста, пола, нервных и гуморальных влияний, различных воздействий внешней и внутренней среды. Функциональное состояние барьеров может измениться при смене сна и бодрствования, голодании, утомлении, травме, облучении инфракрасными, ультрафиолетовыми и рентгеновскими лучами, воздействии ультракороткими и высокочастотными волнами, ультразвуком. Введение алкоголя, ацетилхолина, гистамина, кининов, гиалуронидазы, средств, возбуждающих центральную нервную систему, повышает проницаемость барьеров, а катехоламины, соли кальция, витамин Р, снотворные средства оказывают противоположное действие.

Проницаемость барьеров меняется при патологических процессах. Повышение проницаемости делает органы более чувствительными к ядам, интоксикации, усиливает опухолевый рост. С нарушением барьеров связывается возможность аутоиммунного повреждения органов.

Глава VI. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Иммунная система состоит из *центральных* (костный мозг, вилочковая железа, сумка Фабриция у птиц и ее аналог у человека) и *периферических* (селезенка, лимфатические узлы, лимфоидная ткань пищеварительной системы, миндалины) органов. Кроме того, она располагает подвижными иммуноцитами – лимфоцитами, переносимыми с током крови и лимфы.

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.

Антигенами являются различные по структуре и происхождению вещества, вызывающие иммунные реакции. Антигены бывают *полные* и *неполные* (гаптены). В отличие от полных антигенов гаптены могут вызывать иммунную реакцию совместно с крупномолекулярным носителем.

Иммунная реактивность представляет собой способность организма отвечать на действие антигена клеточными и гуморальными реакциями, специфичными по отношению к антигену. Эта способность обусловлена двумя видами иммуноцитов – Т-лимфоцитов (тимусзависимых) и В-лимфоцитов (*зависимых от сумки Фабриция у птиц и ее аналога у человека*). *Т-лимфоциты* реагируют с антигеном непосредственно и осуществляют клеточные иммунные реакции. В-лимфоциты, превращающиеся под действием антигена в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулины, ответственны *за гуморальные иммунные реакции*.

Генез Т- и В-лимфоцитов. Лимфоциты развиваются из кроветворной частично дифференцированной полипотентной клетки-предшественника, общей для Т- и В-лимфоцитов. Т-лимфоциты образуются из этой клетки в вилочковой железе (рис. 6.1), В-лимфоциты (рис. 6.2) – у птиц в сумке Фабриция, аналогом которой у человека является, вероятно, эмбриональная печень. Формируются субпопуляции лимфоцитов, способных к различным взаимодействиям с антигеном и другими лимфоцитами: это – антигенреактивные клетки (АРК); Т-киллеры, разрушающие клетки с антигеном; Т-хелперы, помогающие другим Т- и В-лимфоцитам реагировать на антиген; Т-супрессоры – лимфоциты, тормозящие реакцию других лимфоцитов; субпопуляция Т-лимфоцитов – медиаторов гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) (см. главу VII – «Аллергия»).

У каждой субпопуляции имеется только ей свойственное вещество – маркерный антиген. В современную иммунологию введены следующие



Рис. 6.1. Генез Т-лимфоцитов (по Б.Д.Брондзу и О.В.Рохлину).

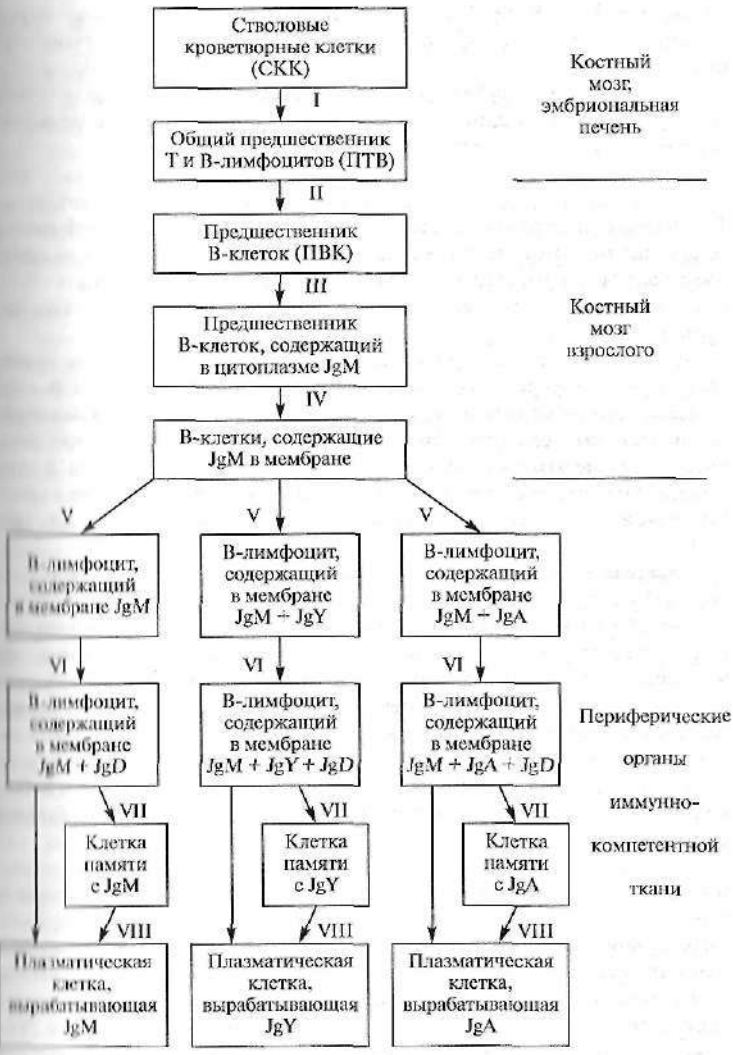


Рис. 6.2. Схема генеза В-лимфоцитов (по ВОЗ).

обозначения субпопуляций Т-лимфоцитов по численному обозначению маркерных антигенов, которыми каждая субпопуляция располагает:

1. Т-4-регулятор – Т-хелпер, Т-4-хелперы, в свою очередь, могут быть индукторами, заставляющими Т- и В-лимфоциты вступать в иммунный от-вет, и *амплифаерами* (*умножителями*), которые индуцируют увеличение

количества Т- и В-лимфоцитов-эффекторов, в частности Т-киллеров, причем это увеличение эффекторов происходит уже в процессе начавшегося иммунного ответа.

2. Т-4-эффектор – субпопуляция Т-лимфоцитов – медиаторов гиперчувствительности замедленного типа, активирующих другие лимфоциты, макрофаги и гранулоциты на разрушение антигенов.

3. Т-8-регулятор – Т-супрессор.

4. Т-8-эффектор – иммунный киллер. Следует учитывать, что, кроме Т-8 киллеров, образующихся из клона лимфоцитов, несущих специфические детерминанты антител к данному антигену, имеются естественные киллеры, обозначаемые NK (от англ. «natural killer»), которые для распознавания антигенов используют в качестве рецепторов свои антигены главного локуса гистосовместимости MHC.

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 претерпевают бласттрансформацию – из малых лимфоцитов превращаются в большие размножающиеся, а затем – плазматические клетки. В плазмоцитах происходит синтез иммуноглобулинов, которые поступают в кровь. У человека образуется пять классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG, IgM.

Строение иммуноглобулинов. Иммуноглобулины G, D и E состоят из двух легких (L) и двух тяжелых (H) полипептидов, связанных дисульфидными мостиками. Свободные NH_2-концы аминокислотных остатков на концах легкой и тяжелой цепочек иммуноглобулинов совпадают. Установлено, что именно здесь находится активный центр антитела, посредством которого оно реагирует с детерминантой антигена (эпитопом). IgA подобен IgG, но при секреции слизистой оболочкой превращается в сдвоенную молекулу – димер. IgM представляет собой пентамер, в который входит 10 пар легких и тяжелых цепочек. Во всех иммуноглобулинах имеется только два типа легких цепочек H и λ. Тяжелые полипептиды у каждого класса иммуноглобулинов свои: μ, δ, ε, α, γ.

При поступлении антигенных веществ в организм осуществляются: распознавание антигена; размножение Т- и В-лимфоцитов клона, несущего рецепторы или антитела против этого антигена, заканчивающееся образованием субпопуляций лимфоцитов и гуморальных антител; специфическое взаимодействие субпопуляций Т- и В-лимфоцитов и гуморальных антител с антигеном; процесс образования комплексов антиген–антитело с участием лейкоцитов крови, биологически активных веществ, ускоряющих инактивацию антигена в организме; формирование иммунной памяти; процесс предупреждения и угнетения выработки антител против компонентов собственного организма, т.е. индукция и поддержание иммунной толерантности к своим антигенам.

Специфичность взаимодействия с антигеном достигается соответствием активного центра антитела детерминанте антигена. Это соответствие обусловлено последовательностью аминокислотных остатков NH_2-концевых частей тяжелой и легкой цепочек иммуноглобулина. Изменчивость последова-

ельности наблюдается среди 100 аминокислотных остатков каждой цепочки. Эти вариабельные участки обозначают соответственно V_H и V_d, а остальные (константные) – C_H и C_L.

Из 200 вариабельных аминокислотных остатков с детерминантой антигена одновременно реагирует около 20 аминокислот. Последовательность аминокислот определяет форму изгиба цепочек иммуноглобулина и наличие радикалов для взаимодействия с антигеном. Вариабельные участки тяжелой и легкой цепочек так располагаются в пространстве, что определенные радикалы аминокислот точно подходят к радикалам антигена. Этим и объясняется высокая специфичность иммунных реакций. Даже сравнительно небольшие изменения в структуре антигена, меняющие его пространственную форму, ослабляют или исключают взаимодействие.

Универсальность взаимодействия антител и рецепторов с антигенами различной химической природы объясняется способностью аминокислотных остатков иммуноглобулина образовывать различные виды связей: ионную, водород-водородную и связь на основе сил Ван-дер-Ваальса. Посредством связей Ван-дер-Ваальса антитела реагируют даже с пластмассами, устойчивыми к действию кислот и щелочей.

Организм способен давать иммунный ответ на огромное количество разнообразных веществ и даже на искусственно создаваемые вещества, ранее отсутствующие в природе. Ф.М.Бернет показал, что универсальный иммунный ответ (выработка антител к любому антигену) может создаваться в организме уже при наличии 100 000 клонов иммуноцитов, что для человека составляет ничтожную долю от общего числа клеток. Широта иммунного ответа обусловливается огромным количеством клонов иммуноцитов. Образование клонов иммуноцитов, несущих антитела к различным антигенам, достигается несколькими путями:

1. Некоторые вариабельные гены, кодирующие вариабельные участки иммуноглобулинов, передаются по наследству.

2. С.Тонегава (лауреат Нобелевской премии) открыл системы ферментов, перестраивающих гены в геноме, находящиеся даже в разных хромосомах. При этом ферменты разрезают и сшивают участки ДНК. С помощью механизмов перестановки гены вариабельных и константных участков иммуноглобулинов перемещаются или рекомбинируются в геноме и объединяются в сложные гены-транслоконы, на которых идет синтез окончательных полипептидов иммуноглобулинов. Посредством рекомбинаций всего 1000 кодирующих участков ДНК могут обеспечить синтез миллионов иммуноглобулинов различной специфичности.

3. Благодаря уникальному механизму мутаций, который осуществляется в клетках-предшественниках с помощью фермента концевой нуклеотидтрансферазы, организм в течение индивидуального развития приобретает дополнительное количество иммуноглобулинов. Установлено, что число клонов у новорожденного в 1000 раз больше, чем у плода. Даже у инбредных животных, идентичных как однояйцовые близнецы, обнаруживаются иммуноглобулины, характерные для каждой особи.

4. Как известно, вариабельный участок антитела образован 200 аминокислотными остатками, а реагируют с одним антигеном только 20 аминокислот.

В том же участке потенциально реактивными являются и другие комбинации аминокислотных остатков. Установлено, что в вариабельном участке антитела одновременно возможно 100 комбинаций по 20 аминокислотных остатков из 200. Это значит, что один клон иммуноцитов может потенциально реагировать со 100 различными антигенами из всех возможных в природе.

Таким образом, благодаря совокупности механизмов, обеспечивающих мутацию и разнообразие вариабельных участков, их рекомбинацию и потенциальную поливалентность иммуноглобулинов, организм обладает способностью реагировать на огромное количество разнообразных антигенов.

Эффективность разрушения антигена в процессе иммунных реакций обусловлена факторами, способными убивать клетки, несущие антигены. Против антигена в большинстве случаев образуются клетки-киллеры, клеточные и гуморальные иммунные реакции, лимфокины, с помощью которых вовлекаются в процесс захвата и разрушения антигена макрофагоциты и другие клетки крови и тканей. Далее иммуноциты и комплексы антиген–антитело активируют комплемент, протеолитические ферменты и другие биологически активные вещества, разрушающие антиген.

Высокая степень ответа на антиген обеспечивается развитием клеточных и гуморальных иммунных реакций различных типов одновременно, а также тем, что на одну молекулу антигена вырабатывается 100 000 молекул антител. Этот эффект объясняется кооперацией макрофагоцитов, Т- и В-лимфоцитов, размножением клеток клонов при стимуляции антигеном. В кооперацию с иммуноцитами вступают клетки группы А (вспомогательные клетки иммуногенеза) – эндотелий сосудов, клетки Лангерганса кожи (т.е. кожа является своеобразным органом иммуногенеза), фибробласты, макрофаги. В качестве медиаторов кооперации при иммуногенезе вырабатываются интерфероны α, β, γ, фактор некроза опухолей, интерлейкин 1 макрофагов, интерлейкин 2 – индуктор размножения лимфоцитов и стимулятор их активности, интерлейкин 3 – фактор роста тканевых базофилов (тучных клеток), интерлейкин 4 – фактор стимуляции В-лимфоцитов, интерлейкин 5 – стимулятор дифференцировки эозинофилов, интерлейкин 6 – стимулятор гепатоцитов и В-лимфоцитов, а также колониестимулирующие факторы и факторы роста эпидермиса, гранулоцитов, макрофагов, тромбоцитов, нервов.

По отношению к потенциальным антигенам своего организма развивается иммунная толерантность (или специфическая переносимость, ареактивность), которая объясняется блокадой этими антигенами функции иммуноцитов. По клонально-селекционной гипотезе Ф.М.Бернета предполагалось, что функционально незрелые иммуноциты на ранних этапах онтогенеза встречаются в организме плода со своими антигенами и блокируются ими. Далее было установлено, что избыток антигена действительно вызывает блокаду своего клона иммуноцитов. Приобретенная толерантность такого типа называется высокодозовой, толерантность небольшими дозами антигена, которые могут вызывать опережающую стимуляцию Т-супрессоров, тормозящих иммунный ответ на данный антиген, – низкодозовой.

Формирование толерантности происходит в течение всей жизни. При этом в результате мутаций генов образуются новые клоны Т- и В-лимфоцитов, в том числе способные реагировать со своими антигенами. В вилочко-

вой железе такие клоны Т-лимфоцитов элиминируются. В то же время В-лимфоциты, образующиеся в костном мозге или в периферических органах иммунной системы, не имеют таких условий, как Т-лимфоциты в вилочковой железе. Запретные клоны В-лимфоцитов, нетолерантные к антигенам своего организма, или тормозятся по типу высокодозовой толерантности, или остаются незаторможенными. Действительно, оказалось, что у здоровых людей часть В-лимфоцитов не толерантна к антигенам своего организма. Однако аутоиммунный процесс при этом не возникает, так как Т-лимфоциты в норме толерантны к своим антигенам, а без Т-хелперов В-лимфоциты не стимулируются антигеном. Вероятно, в части случаев к антигенам своего организма устанавливается низкодозовая толерантность, когда появляются все же запретные клоны Т-лимфоцитов, а в организме поддерживается невысокая концентрация антигена, достаточная для стимуляции Т-супрессоров.

ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАРУШЕНИЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Иммунная система обладает рядом особенностей, которые влияют на развитие патологических процессов в ней.

Постоянно размножающиеся клетки иммунной системы обладают высокой чувствительностью к действию мутагенных, канцерогенных и цитостатических факторов. При патологии органов этой системы и при дефектах генов в стволовых клетках, а также при изменении взаимодействия между субпопуляциями лимфоцитов, дефектах синтеза гормонов вилочковой железы, изменении функции других эндокринных желез возможно нарушение дифференцировки и функции иммуноцитов.

Поскольку клетки иммунной системы сами являются специфическими антигенами, то в организме могут возникать иммунные и аутоиммунные повреждения этих клеток.

Дифференцировка и функция иммунной системы, включая формирование толерантности, зависят от контакта с антигеном, и потому воздействие антигена может нарушить эти процессы, например индуцировать толерантность к инфекционному антигену.

Исходя из общей оценки состояния иммунной системы и особенностей ее при развитии патологических процессов, можно выделить следующие формы изменений и нарушений системы:

1. Изменения, отражающие функциональное напряжение иммунной системы при поддержании антигенного гомеостаза. Они являются сущностью иммунной реактивности при иммунизации и иммунных реакциях.

2. Изменения, выражающие нарушение структуры и функции иммунокомпетентной ткани, что чаще всего ведет к недостаточности или дисфункции иммунной системы в виде иммунодефицитных и иммунодепрессивных заболеваний.

3. Нарушения, обусловленные образованием иммунных комплексов и представляющие собой вид патологического процесса — аллергию (см. главу VII — «Аллергия»).

4. Изменения иммунных реакций, в частности их недостаточность, возникающие при нарушении систем, сопряженных с иммунной, – системы фагоцитоза, комплемента и др.

5. Антигенассоциированные заболевания.

Нарушения функции иммунной системы могут проявляться в виде гиперфункции, дисфункции и гипофункции, в изменениях толерантности к антигенам.

Гиперфункция иммунной системы развивается при перенапряжении этой системы антигеном, в частности при поступлении в организм стимуляторов иммунного ответа. Гиперфункция может быть вызвана наследственными изменениями синтеза антител, например Ir-генами (иммунореактивными генами), обусловливающими усиленный иммунный ответ на какой-либо антиген. К гиперфункции может привести уменьшение регуляторных влияний торможения внутри иммунной системы – снижение 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 отражает 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 понижении функции Т-лимфоцитов, которое ведет к недостаточной устойчивости организма к инфекциям, особенно вирусным и грибковым. У таких больных из-за дефицита Т-супрессоров могут быть увеличены реакция В-лимфоцитов и выработка гуморальных антител, в частности IgE, что вызывает развитие аллергических реакций на инфекционные антигены (например, при бронхиальной астме). Введение больному препаратов, стимулирующих Т-лимфоциты (например, левамизола), может приостановить развитие инфекционного заболевания и одновременно приступы бронхиальной астмы. Дисфункция иммунной системы зачастую сочетается с гипофункцией.

Гипофункция иммунной системы является весьма распространенным нарушением. Заболевания, сопровождающиеся гипофункцией иммунной системы, подразделяются по этиологическому фактору на наследственные (иммунодефицитные) и приобретенные (иммунодепрессивные).

Экспериментальное воспроизведение гипофункции иммунной системы. Наследственные формы недостаточности системы Т-лимфоцитов воспроизводятся у животных инбредных линий. Получена линия мышей nude («голые»), у которых имеется наследственно обусловленное недоразвитие вилочковой железы, отсутствуют клеточные реакции замедленного типа и волосяной покров.

Недостаточность системы воспроизводится удалением вилочковой железы у плодов животных или новорожденных. При этом,

на фоне сохраненных гуморальных реакций, у животных развивается вастинг-болезнь (изнуряющая болезнь), которая характеризуется резким уменьшением в крови количества лимфоцитов, снижением клеточных иммунных реакций, развитием инфекций, в частности вирусного гепатита, кишечных инфекций, спленомегалии, остановкой роста и летальным исходом. Инфекции приобретают особенно тяжелое течение.

Недостаточность системы В-лимфоцитов воспроизводится у птиц в эмбриональном периоде или у цыплят удалением сумки Фабриция. Развитие Т-лимфоцитов при этом не нарушается.

Снижение функции Т- и В-систем или отдельных субпопуляций лимфоцитов можно вызвать с помощью антилимфоцитарных сывороток против антигенов, которыми обладают различные линии и субпопуляции лимфоцитов. В эксперименте это достигается при иммунодепрессивных воздействиях ионизирующей радиации, химических иммунодепрессантов, глюкокортикоидных гормонов.

Нарушения различных функций иммуноцитов можно воспроизвести при их культивировании. Так, устраняя Т-хелперы, подавляют выработку антител В-лимфоцитами.

ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Иммунодефицитные заболевания являются наследственными или первичными. Поскольку наследственно обусловленные блоки могут иметь место на всех этапах размножения и дифференцировки обеих линий иммуноцитов и других клеток иммунной системы, следует различать: 1) наследственные нарушения органогенеза иммунной системы; 2) наследственные нарушения в генетическом аппарате иммуноцитов; 3) нарушения Ig-генов и, как следствие, наследственно обусловленные дефекты выработки антител.

Иммунодефицитные заболевания, связанные с изменениями в системе Т-лимфоцитов. Генетическая блокада размножения и дифференцировки возможна на любом из этапов генеза Т-лимфоцитов. В генезе Т-лимфоцитов, по отношению к вилочковой железе, можно выделить три периода: дотимический, тимический и посттимический (см. рис. 6.1).

В *дотимическом периоде* на I этапе стволовая кроветворная клетка превращается в полустволовую лимфоидную клетку-предшественника, общую для Т- и В-лимфоцитов. Блок на этом уровне генеза должен привести к полному нарушению выработки лимфоцитов обеих линий при сохраненном генезе других клеток крови — гранулоцитов, эритроцитов и др. Это может вызвать такую степень иммунной беззащитности, которая приведет к гибели в раннем возрасте.

На II этапе образуется полустволовая клетка-предшественник Т-лимфоцитов. Блок на этом уровне генеза приводит к отсутствию Т-лимфоцитов при наличии В-лимфоцитов. При этом развивается тяжелое иммунодефицитное заболевание, обусловленное отсутстви-

ем иммунных реакций клеточного типа и выпадением других функций Т-лимфоцитов.

Генетический блок в *период внутривилочковой дифференцировки* клеток (IV этап) вызывает нарушения дифференцировки Т-лимфоцитов, но не всегда приводит к их полному отсутствию в крови.

При блоке *посттимической дифференцировки* клеток может нарушаться образование соответствующих субпопуляций Т-лимфоцитов (V и VI этапы) — хелперов, супрессоров, киллеров.

Виды иммунодефицитов системы Т-лимфоцитов. В 1978 г. на основании анализа обнаруженных у людей 17 первичных иммунодефицитов группа экспертов ВОЗ предложила классификацию иммунодефицитных заболеваний, в основу которой были положены клинические проявления заболевания, включая сцепление с неиммунной патологией; вид нарушенной иммунной функции Т- и В-лимфоцитов или сочетанные их нарушения; уровень генетического блока в генезе иммуноцитов; тип наследования.

Выделяют следующие заболевания, при которых нарушено образование Т-лимфоцитов.

Первичная недостаточность Т-клеток. Возникает при блокаде ранних этапов образования Т-лимфоцитов или при нарушении образования Т-хелперов.

Гипоплазия вилочковой железы (синдром Ди Джорджи). Это заболевание развивается в результате нарушения формирования третьего и четвертого окологлоточных жаберных карманов в эмбриональном периоде. В результате наряду с отсутствием вилочковой железы и Т-лимфоцитов возникают дефекты лица, щитовидной и паращитовидной желез, пороки системы кровообращения. Не развиваются иммунные реакции клеточного типа, не происходит или сильно задерживается отторжение трансплантатов.

Иммунодефицит Т-лимфоцитов, вызванный генетически обусловленным дефектом пуриннуклеотидфосфорилазы, приводит к снижению функции Т-лимфоцитов.

Иммунодефицитные заболевания, связанные с изменениями в системе В-лимфоцитов. Возможны генетически обусловленные нарушения формирования В-лимфоцитов на всех этапах их созревания (см. рис. 6.2). Как указывалось выше, если генетический блок имеет место на уровне образования общего предшественника Т- и В-лимфоцитов (I этап), то может возникнуть сочетанный дефицит обеих линий лимфоцитов. Если наследственно обусловленный дефект будет препятствовать дифференцировке В-лимфоцитов на II, III, IV этапах, то разовьется недостаточность В-лимфоцитов различных субпопуляций, а формирование системы Т-лимфоцитов может осуществляться обычным путем.

При дефектах окончательной дифференцировки В-лимфоцитов и клеток памяти на V, VI, VII, VIII этапах может прекращаться синтез отдельных классов иммуноглобулинов.

Виды иммунодефицитов системы В-лимфоцитов. У детей в возрасте 4–12 нед. после рождения возникает физиологическая гипогаммаглобулинемия. В этот период снижается уровень иммуноглобулинов, полученных ребенком от матери, и начинается синтез собственных иммуноглобулинов.

Классической формой В-иммунодефицита является гипогаммаглобулинемия Брутона. При этом блокируется образование всех типов плазматических клеток так, что количество IgG снижено в 10, а IgA и IgM – в 100 раз. Генетический блок имеет место, вероятно, на уровне клетки-предшественника В-лимфоцитов. В крови и лимфатических узлах отсутствуют В-лимфоциты и плазматические клетки. Заболевание передается как сцепленное с полом и проявляется у мальчиков. В то же время реакции Т-лимфоцитов сохранены.

Поздняя гипогаммаглобулинемия развивается в возрасте 25–30 лет, а иногда между 40 и 50 годами. При этом снижение количества иммуноглобулинов умеренное, но уменьшается и синтез изогемагглютининов групп крови.

Иммунодефицит IgA развивается при генетическом блоке на *конечном этапе трансформации В-лимфоцитов в плазматические* клетки, синтезирующие IgA. Передается как аутосомный, рецессивный, а иногда доминантный признак. В некоторых случаях у больных обнаруживается деления 18-й хромосомы. Синтез других классов иммуноглобулинов обычно сохраняется.

Кроме блока дифференцировки В-лимфоцитов дефицит иммуноглобулинов А развивается при генетически обусловленном дефекте синтеза секреторного компонента S в эпителии железистых органов. В результате содержание IgA в секрете уменьшается. Полипептид S необходим для превращения IgA в секретируемую форму.

Иммунодефицитное заболевание, связанное с блоком синтеза IgG и IgA при сохранении синтеза IgM. Генетический блок может быть на уровне конечных этапов превращения В-лимфоцитов в плазматические клетки, а также при переключении синтеза IgM на синтез IgG и IgA в одной и той же плазматической клетке.

Иммунодефицит, связанный с генетическим *блоком синтеза легких цепочек иммуноглобулинов*, в результате чего нарушается синтез полноцепочковых иммуноглобулинов.

Иммунодефициты, связанные с *дисфункцией иммуноцитов*. При этом наряду со снижением продукции одних иммуноглобулинов возрастает синтез других. К таким болезням относится дефицит IgG (нередко с дефицитом IgA), который сопровождается увеличением синтеза IgM и передается по наследству как сцепленный с полом или аутосомно-рецессивный признак.

Комбинированные иммунодефицитные заболевания. *Наибольшее* число обнаруженных иммунодефицитных заболеваний являются комбинированными – с одновременным дефектом Т- и В-лимфоцитов.

Швейцарский тип иммунодефицита. Заболевание передается как аутосомно-рецессивный признак и проявляется в виде лимфоцитопении и гипогаммаглобулинемии (дефицита Т- и В-линий лимфоцитов одновременно), которые обнаруживаются уже в первые недели жизни. При этом вилочковая железа имеет зачаточную форму, кора и мозговое вещество ее не дифференцируются. В периферических лимфоидных органах (селезенке, лимфатических узлах) наблюдается резкое уменьшение количества лимфоцитов и плазматических клеток. Трансплантаты тканей не отторгаются, реакция замедленной гиперчувствительности отсутствует. Определяются следы IgG, отсутствуют IgM и IgA. У некоторых больных из-за отсутствия в клетках аденозиндезаминазы накапливается аденозин, который становится токсичным для лимфоцитов.

Иммунодефицит с телеангиэктазией и атаксией (синдром Луи-Бар). Наследуется как аутосомно-рецессивное заболевание. Нарушена функция системы Т- и В-лимфоцитов, дифференцировка Т-лимфоцитов на ранних этапах генеза. Вилочковая железа находится в зачаточном состоянии, количество Т-лимфоцитов снижено, отсутствуют IgA, понижен или остается нормальным уровень IgG при нормальном содержании IgM. Нарушены конечные этапы дифференцировки В-лимфоцитов.

Иммунодефицит с тромбоцитопенией и экземой (синдром Вискотта–Олдрича). Наследование заболевания сцеплено с полом, оно проявляется у мальчиков в возрасте старше 10 лет. Прогрессивно нарушается функция системы Т-лимфоцитов, опустошаются Т-зоны в лимфатических узлах. Одновременно нарушаются гуморальные иммунные реакции в связи с поражением В-системы: снижается количество IgM при нормальном содержании IgA и IgG.

Иммунодефицитные заболевания часто приводят к тяжелым последствиям. Наблюдается резкое снижение иммунитета – устойчивости к инфекциям. Даже ослабленные вакцины, применяющиеся для прививок, при иммунодефицитах могут вызвать инфекционное заболевание и смерть.

При иммунодефицитах отмечается значительный рост опухолевых заболеваний: при дефицитах системы Т-лимфоцитов частота опухолей возрастает в 1000 раз. Недостаточность иммунной системы характеризуется увеличением аутоиммунных заболеваний, связанных с нарушением ее регуляции и ослаблением иммунной защиты против мутаций.

Имеются определенные различия между последствиями дефицита Т- и В-лимфоцитов, а также между отдельными заболеваниями внутри каждой группы.

Нарушения при иммунодефицитах системы Т-лимфоцитов выражаются отсутствием или снижением клеточных иммунных реакций, регуляторной и кооперативной функции Т-лимфоцитов. Дефицит Т-лимфоцитов приводит к значительному снижению устойчивости к вирусным и грибковым заболеваниям, в меньшей сте-

ции — к гноеродной и пневмококковой инфекции. При недостаточности Т-лимфоцитов снижается способность организма отторгать трансплантаты, а при тяжелых формах ее эта способность утрачивается.

Иммунодефициты системы В-лимфоцитов выражаются отсутствием или снижением гуморальных реакций в связи с дефицитом иммуноглобулинов одного или многих классов. Наблюдается значительное снижение устойчивости к стрептококковой, пневмококковой, кишечной инфекциям, что обусловливает развитие респираторных инфекций, пневмонии. При этом сохраняется устойчивость к вирусной и грибковой инфекции.

Вид дефицита иммуноглобулинов определяет снижение устойчивости организма к той или иной инфекции: при дефиците IgM снижается устойчивость к грамотрицательным микробам; при дефиците IgA ослабляется защита слизистой оболочки пищеварительной системы, глаз и др.

Сочетанные иммунодефициты Т- и В-систем лимфоцитов протекают наиболее тяжело. Так, при швейцарской гипогаммаглобулинемии особенно легко развивается пневмококковая инфекция, которая быстро прогрессирует и часто приводит к смерти.

ИММУНОДЕПРЕССИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Приобретенные нарушения органогенеза иммунной системы, например нарушение развития вилочковой железы из глоточных карманов, могут происходить при действии этиологических факторов в периоды эмбриогенеза и формирования органа – ионизирующего излучения, цитостатических веществ (ингибиторов синтеза нуклеиновых кислот и белков – антибиотиков, аналогов пуриновых и пиримидиновых оснований, антиметаболитов фолиевой кислоты), микробных токсинов, вирусов (вирус краснухи). Эти изменения могут происходить при нарушении синтеза и рецепции индукторов органогенеза.

Нарушения формирования и поддержания иммунной толерантности возникают раздельно для Т- и В-систем лимфоцитов или сочетанно. Они могут проявляться в виде потери толерантности к антигенам своего организма (см. главу VII – «Аллергия») или в виде приобретения толерантности к некоторым антигенам. К таким антигенам толерантность может формироваться при попадании антигенов в организм плода от больной матери, при нарушении плацентарного барьера; у взрослого – при действии растворимого антигена в увеличенной дозе (паралич Фелтона); при индукции Т-супрессоров – антигеном в небольших дозах (тимусзависимая низкодозовая толерантность).

Наиболее многочисленную группу иммунодепрессивных состояний составляют нарушения генеза и функции иммуноцитов, приобретенные после рождения. При действии различных этиологических факторов могут развиваться нарушения на этапах

размножения, дифференцировки лимфоцитов и продукции иммуноглобулинов. Эти нарушения касаются раздельно каждой системы Т- и В-лимфоцитов или могут быть сочетанными, затрагивают один клон иммуноцитов, реагирующих на один антиген, или охватывают несколько клонов.

Возможность развития множества патологических процессов в иммунной системе определяется тем, что иммунокомпетентная ткань является митотической и, как было отмечено выше, чувствительной к действию многих этиологических факторов – канцерогенных, мутагенных, цитостатических, которые вызывают нарушения размножения клеток и синтеза белков в них.

Под действием *канцерогенных факторов* развиваются опухоли и лейкозы из иммунокомпетентных клеток. Они могут возникать не только из стволовых кроветворных клеток, но и более дифференцированных Т- и В-лимфоцитов, способных к бласттрансформации и размножению, а также из плазматических клеток.

Мутагенные факторы вызывают соматические мутации клеток иммунной системы, что приводит к изменению функциональной способности иммуноцитов и степени реакции на антиген. Соматические мутации иммуноцитов приводят также к появлению «запретных клонов», способных реагировать с антигенами своего организма.

Под действием *цитостатических факторов* происходит подавление иммунного ответа в результате нарушения размножения, дифференцировки клеток и снижения синтеза антител. Цитостатическим влиянием обладают ионизирующее излучение, химические ингибиторы синтеза ДНК, РНК, нуклеиновых кислот.

Однако следует выделить некоторые особенности в реакции иммунной системы на действие данной группы иммунодепрессантов. Так, в иммунной системе имеются относительно радиорезистентные иммуноциты. Кроме того, иммунодепрессанты наибольшее повреждение вызывают в размножающихся клетках клонов, стимулированных в данный момент антигеном. На практике это используется для избирательной иммунодепрессии по отношению к какому-нибудь антигену. Иммунодепрессия может развиваться в результате интоксикации при тяжелых заболеваниях и отравлениях.

Необходимость постоянного размножения иммунокомпетентных клеток делает иммунную систему уязвимой к дефициту белков и витаминов. Отсутствие аскорбиновой кислоты может подавить иммунный ответ и препятствовать развитию аутоиммунного заболевания – экспериментального аллергического энцефалита, возникающего при иммунизации тканью мозга.

Важной особенностью иммунной системы является сложная гормональная вне- и внутрисистемная регуляция ее, нарушение которой приводит к развитию иммунодепрессивных заболеваний и другим изменениям в иммунной системе. С действием глюкокортикоидов, снижающих размножение и синтез белков, связано

развитие иммунодепрессивного состояния при стрессе. Это может привести к возникновению инфекционного заболевания – гриппа, туберкулеза и др. Хирургическое вмешательство вызывает стресс и иммунодепрессию. Однако следует отметить, что наряду с кортизончувствительными имеются и относительно нечувствительные к кортизону иммуноциты.

Нарушение внутрисистемной гормональной регуляции в иммунной системе наблюдается при заболеваниях вилочковой железы, при ее удалении, при нарушении выработки тимозина и других гормонов этой железы. Это приводит к изменению состояния и генеза иммуноцитов и недостаточности иммунного ответа, иногда в скрытой форме. Внутрисистемное нарушение регуляции может возникать *при изменении выработки гуморальных факторов субпопуляций* лимфоцитов, например фактора супрессии, или хелперов, или же лимфокинов.

Особую группу нарушений иммунной системы составляют ее *аутоиммунные заболевания* или другие нарушения с иммунным механизмом. Полагают, что в условиях патологии могут вырабатываться антитела к маркерным антигенам Т- и В-лимфоцитов, например, в результате мутации и появления «запретных клонов» иммуноцитов. Установлено, что к Т-лимфоцитам развиваются гуморальные иммунные реакции. Особого внимания заслуживает возможность выработки антиантител к вариабельным участкам иммуноглобулинов. Вариабельные участки сами являются идиотипическими антигенными детерминантами. Выработка антиантител может подавить иммунный ответ на соответствующий антиген.

Иммунодепрессию может вызвать растущая в организме опухоль, которая вытесняет нормальные иммуноциты опухолевыми *метастазами*, *воздействует продуктами нарушенного метаболизма*, а также перегружает организм опухолевыми антигенами.

Нарушение функции иммунной системы наблюдается с возрастом, в основном после 50 лет, когда происходит снижение иммунного ответа (см. главу IX – «Старение»).

Открыт РНК-содержащий вирус HIV (от англ. – human immunodeficiency virus – вирус иммунодефицита человека, ВИЧ), вызывающий синдром приобретенного иммунодефицита – СПИД[1]. Посредством гликопротеида gp=120 этот вирус связывается с белком CD4 на мембранах Т-хелперов и других клеток, включая глиальные клетки мозга. Гибель Т-хелперов и других Т-4-лимфоцитов происходит следующими путями: 1) вирус прямо разрушает зараженные клетки, когда размножается в них; 2) вирусный gp-120 в мембране зараженной клетки соединяется с белком CD4 нормальной клетки, что приводит к слиянию здоровой и больной клеток; 3) зараженные

[1] На основании изложенного выше СПИД правильнее было бы называть синдромом приобретенной иммунодепрессии.

клетки уничтожаются клоном иммуноцитов, осуществляющих иммунную реакцию против вируса HIV; 4) свободный вирусный гликопротеид gp-120 сорбируется на здоровых клетках, которые становятся объектом уничтожения иммуноцитами. Без Т-4-лимфоцитов вся система иммунной защиты резко ослабляется и особенно страдает устойчивость к вирусам, грибам, патогенным простейшим, микобактериям. Наблюдается поражение слизистых оболочек и снижение активности пищеварения, возможно, из-за прямого поражения вирусами клеток этих органов, а также поражение нервной системы вследствие проникновения вируса в мозг и разрушения клеток центральной нервной системы.

НАРУШЕНИЯ СИСТЕМ, ФУНКЦИОНАЛЬНО СОПРЯЖЕННЫХ С ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ

К таким системам относятся фагоциты и комплексы биологически активных веществ, в первую очередь комплемент. Антитела специфически реагируют с антигенами, но эффективность захвата и разрушения их зависит от степени активации и функционального состояния указанных сопряженных систем. Изменения системы комплемента и других биологически активных веществ, а также фагоцитоза резко снижают эффективность иммунных реакций.

Нарушение системы комплемента. Система комплемента состоит из следующих содержащихся в сыворотке крови белковых компонентов (приводятся в порядке активации под влиянием комплекса антиген–антитело): C1 (образуется из $C1_g$, $C1_r$ и $C1_s$ в присутствии ионов кальция), C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9. Образовавшийся комплекс – активный комплемент, обладает свойствами эстераз и протеаз, разрушает оболочки животных клеток и микроорганизмов, а также активирует другие биологически активные вещества и фагоцитоз (рис. 6.3).

Изменения системы комплемента бывают *наследственными* и *приобретенными*. Может произойти блокада синтеза любого из ее компонентов. При *дефиците C1* сыворотка утрачивает бактерицидность. Развиваются повторные инфекции верхних дыхательных путей, отит, поражение суставов и хронический гломерулонефрит, нередко приводящие к смерти. Этот дефицит наследуется по аутосомному признаку.

Дефицит C2 приводит к снижению бактерицидности сыворотки, предрасполагает к вирусным инфекциям, диффузным болезням соединительной ткани, гломерулонефриту и тромбоцитопении. Компонент C3 является ключевым в формировании ферментных и регуляторных свойств комплемента. Синтез C3 определяется двумя аллельными генами как кодоминантный признак; при отсутствии одного из генов количество C3 в крови снижается в 2 раза. При *дефиците C3* наблюдается высокая смертность.

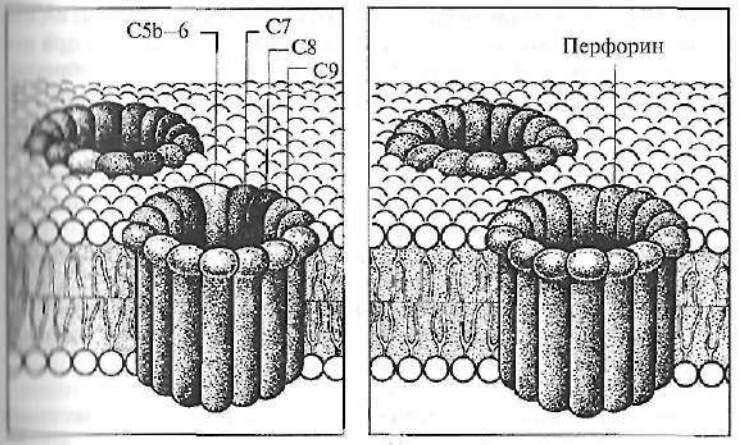


Рис. 6.3. Механизм нарушения мембран клеток (образование в мембранах пор) при действии комплемента и уничтожении клеток Т-киллерами (по Дж.Д.-Е.Юну, Ж.А.Кону, 1989). Гуморальная и клеточная системы иммунной защиты используют очень сходные механизмы образования пор в клеточной мембране. В гуморальной системе связывание антител с поверхностью клетки-мишени инициирует каскад системы комплемента, приводящий к тому, что белки С5 и С6 связываются с мембраной клетки-мишени, а к ним присоединяются белки С7, С8 и много молекул белка С9, образуя пору (слева). В клеточной системе поры возникают вследствие контакта киллерного лимфоцита с клеткой-мишенью; они формируются из молекул лишь одного белка – перфорина (справа).

Дефицит С5 приводит к тяжелым кишечным инфекциям, вызванным грамотрицательными возбудителями. При этом также поражается кожа. При наследственной недостаточности С5 уже в раннем детском возрасте развиваются дерматиты и понос, нарушается развитие ребенка.

При *дефиците С6* наблюдается заболевание суставов – специфический артрит, нарушается свертываемость крови, а *дефицит С7* предрасполагает к развитию диффузных заболеваний соединительной ткани. При наследственно обусловленном *дефиците ингибитора компонента С1* облегчается активация комплемента, что является патогенетической основой ангионевротического отека Квинке. Приобретенная недостаточность комплемента отмечена при развитии у человека эндокардита, сепсиса, малярии, некоторых вирусных инфекций. Все эти заболевания могут приводить к развитию гломерулонефрита, возможно, вследствие накопления в организме неразрушенных в отсутствие комплемента комплексов антиген–антитело. Активность комплемента снижается также при красной волчанке, ревматоидном артрите и других заболеваниях.

Нарушение фагоцитоза. Активность фагоцитоза может снижаться в результате нарушения образования фагоцитов и при подавлении их активности. Эти нарушения могут быть приобретенными и наследственными. *Снижение активности фагоцитоза* развивается под влиянием гормонов – гликокортикоидов, медиатора нервной системы – ацетилхолина, при недостатке в организме определенных гормонов, витаминов, при нарушении водно-электролитного баланса. Активность фагоцитоза может снижаться под действием гликолитического яда – монойодацетата, нарушающего выработку энергии в лейкоцитах, микробных токсинов, что приводит к незавершенному фагоцитозу. Фагоцитная активность некоторых ферментов в лейкоцитах резко снижена при лейкозах, иммунной недостаточности и дефиците комплемента, так как в норме антитела и комплемент стимулируют фагоцитоз.

Наблюдаются также аутоиммунные поражения различных видов лейкоцитов и лейкопения на этой основе.

Нарушение образования и дифференцировки фагоцитов происходит при опухолях костного мозга и лейкозах (см. главу XVIII – «Патологическая физиология системы крови»), при действии ингибиторов синтеза нуклеиновых кислот и других факторов, нарушающих клеточное деление.

При некоторых наследственных заболеваниях, ведущих к нарушению фагоцитоза, может происходить блокада размножения клеток, например, при наследственной нейтропении. Наблюдается функциональная неполноценность созревающих лейкоцитов. При болезни Чедиака–Хигаси имеется наследственный дефект образования лизосом, проявляющийся у больных в виде незавершенного фагоцитоза.

В лейкоцитах также могут образовываться *наследственные дефекты ферментов*, необходимых для внутриклеточного разрушения бактерий, в частности дефицит НАДФН-оксидазы и недостаточное образование перекиси водорода, без которой процесс фагоцитоза нарушается и становится незавершенным. Этот дефект отмечается при хроническом гранулематозе. Больные устойчивы к пневмо-, стрептоменингококковой инфекции, в то время как стафилококки, кишечная палочка – условно патогенная флора – вызывают тяжелые заболевания. Это показывает, что основную функцию защиты от сапрофитных инфекций, возможно, выполняет фагоцитоз. К сходным нарушениям приводит дефект миелопероксидазы. Отмечены также наследственные дефекты сократительного белка – актина, в отсутствие которого нарушается смыкание цитоплазматической мембраны над фагосомой.

При наследственном дефекте ферментов углеводного и энергетического обмена в фагоцитах снижается их общий функциональный потенциал. Примером является болезнь Альдера – наследственное нарушение метаболизма полисахаридов в лейкоцитах.

АНТИГЕНАССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В роли антигенов организма могут выступать ферменты, структурные белки, полисахариды, глюкопротеиды и другие вещества, вырабатывающиеся в самом организме. Наличие этих веществ, их структура генетически обусловлены и определяют свойства тканей, организма, в том числе наследственное предрасположение к заболеваниям.

Связь между антигенами организма и заболеваниями может устанавливаться различными путями, в частности антигенные свойства какого-нибудь компонента организма могут определять вероятность заболевания. Так, если в тканях имеется антиген, близкий к микробному возбудителю, то такой возбудитель получает возможность поражать данный организм, так как антигенная общность их снижает вероятность иммунного ответа организма. Известно, что вирусы гриппа вступают в генетические рекомбинации с тканями человека, животных и птиц, приобретают антигены этих тканей и создают возможность развития новых эпидемий, к штаммам которых люди не устойчивы.

Антигенный состав организма может обусловливать и повышение иммунитета. Так, у лиц с группой крови В (III) в несколько раз ниже заболеваемость чумой.

Другую группу антигенассоциированных заболеваний составляют заболевания, при которых антигенные свойства вещества не играют роли в возникновении заболевания, но способствуют выявлению данного вещества в организме с помощью антител. Роль вещества в механизме заболевания определяется не антигенными, а структурными или функциональными особенностями его. Так, при наследственных ферментопатиях дефицит фермента может быть выявлен не только биохимически, но и с помощью антител, полученных при иммунизации ферментом.

Благодаря иммунологическим методам исследования в организме обнаружены различные антигены, функция которых до настоящего времени остается неизвестной. Тем не менее установлена связь между этими антигенами и заболеваниями. Так, у лиц, гомозиготных по антигенам (первой) группы крови О (I), в 3 раза чаще встречается язвенная болезнь желудка. Возможно, что антигены А- и В-групп крови необходимы мембранам клеток слизистой оболочки желудка в их устойчивости к действию соляной кислоты, и именно эти антигены отсутствуют у лиц группы крови О (I).

По данным Альберта и Гитце (1977), у людей, имеющих трансплантационный антиген HLA-B8 главной системы гистосовместимости МНС (кодируется тремя генами, расположенными у людей в хромосоме 6-й пары), существенно увеличена частота аутоиммунных повреждений мышц, надпочечников, печени, кожи, щитовидной железы, кишок. У людей, имеющих трансплантационные антигены HLA-B8 и HLA-B15, чаще всего наблюдается юношеский диабет, у носителей HLA-B27 – поражение мочеполовой системы

(болезнь Рейтера) и юношеский ревматоидный полиартрит, у носителей HLA-B13, HLA-17 и HLA-B28 – псориаз. Инсулинзависимый диабет четко ассоциирован с наследованием главного локуса гистосовместимости HLA-DR4.

Являясь составной частью мембран и других структурных элементов клеток, антигены групп крови, а также трансплантационные антигены не только определяют антигенную совместимость тканей, но, по-видимому, могут влиять на рецепцию клетками гормонов, медиаторов, биологически активных веществ (мембранный транспорт). Это, возможно, отражается на индивидуальных особенностях реактивности, включая ответ на действие лекарственных препаратов.

Глава VII. АЛЛЕРГИЯ

Аллергия (от греч. allos – иной, ergon – действую) – качественно измененная реакция организма на действие веществ антигенной природы, которая приводит к разнообразным нарушениям в организме – воспалению, спазму бронхиальной мышцы, некрозу, шоку и другим изменениям. Следовательно, ***аллергия – это комплекс нарушений, возникающих в организме при гуморальных и клеточных иммунных реакциях.***

Этиология. *Причиной аллергии могут быть самые различные вещества с антигенными свойствами (аллергены), которые вызывают в организме иммунный ответ гуморального или клеточного типа.*

Аллергены разделяют на экзо- и эндогенные (рис. 7.1). Аллергенами могут быть полные антигены и неполные – гаптены. Неполные антигены вызывают аллергию несколькими путями: 1) соединяясь с макромолекулами организма, индуцируют выработку антител, специфичность которых направлена против гаптена, а не против его носителя; 2) формируя антигенные комплексы с молекулами организма. При этом образовавшиеся антитела реагируют только с комплексом, а не с его компонентами.

Аллергия может развиваться при воздействии на организм физических факторов и веществ, которые не являются антигенами,



Рис. 7.1. Классификация аллергенов (по А.Д.Адо, 1970).

а только факторами, вызывающими появление антигенов. В данном случае физические факторы (тепло, холод, радиация) и химические вещества индуцируют в организме образование аллергенов из молекул организма путем демаскирования скрытых антигенных детерминант или образования новых антигенных детерминант в результате денатурации молекул. С выработанными антителами демаскирующий или денатурирующий агент не реагирует.

Патогенез. Разнообразные по клиническим проявлениям аллергические реакции имеют общие патогенетические механизмы. Различают три стадии аллергических реакций: иммунную, биохимическую (патохимическую) и патофизиологическую, или стадию функциональных и структурных нарушений.

Иммунная стадия аллергических реакций. Иммунная стадия начинается при первой встрече организма с аллергеном и заканчивается взаимодействием антитела с антигеном. В этот период происходит сенсибилизация организма, т.е. повышение чувствительности и приобретение способности реагировать на повторное введение антигена аллергической реакцией. Первое введение аллергена называется сенсибилизирующим, повторное же, которое непосредственно вызывает проявление аллергии, разрешающим.

Сенсибилизация бывает активной и пассивной. *Активная сенсибилизация* развивается при иммунизации антигеном, когда в ответ включается собственная иммунная система. Механизмы активной сенсибилизации следующие:

1. Распознавание антигена, кооперация макрофагов с Т- и В-лимфоцитами, выработка плазматическими клетками гуморальных антител (иммуноглобулинов) или образование сенсибилизированных лимфоцитов (Т-эффекторов) и размножение лимфоцитов всех популяций.

2. Распределение антител (IgE, IgG_4) в организме и фиксация их на клетках-мишенях, которые сами антител не вырабатывают, в частности, на тканевых базофилах (тучных клетках), базофильных гранулоцитах, моноцитах, эозинофилах, а также на тромбоцитах, или взаимодействие иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) либо Т-эффекторов с антигенами, если к моменту развития сенсибилизации они еще присутствуют в организме.

На 7–14-й день после введения аллергена в сенсибилизирующей дозе организм приобретает к нему повышенную чувствительность.

Пассивная сенсибилизация осуществляется в неиммунизированном организме при введении ему сыворотки крови, содержащей антитела, или клеточной взвеси с сенсибилизированными лимфоцитами, полученными от активно сенсибилизированного данным антигеном донора. При этом состояние повышенной чувствительности развивается через 18–24 ч. Это время необходимо для распределения антител в организме и фиксации их на клетках.

На характер аллергической реакции влияют следующие особенности иммуноглобулинов (рис. 7.2).

1. Способность связывать комплемент, которая максимально выражена у IgM и умеренно у IgG.

2. Способность проникать в ткани, ограниченная у крупномолекулярных IgM, умеренно выраженная у IgG и сильно выраженная у IgE и IgD.

3. Способность сорбироваться на клетках тканей, сильно выраженная у IgE и свойственная некоторым субклассам IgG.

4. Способность преципитировать – наиболее выраженная у IgM и IgG, IgE обычно представляют собою непреципитирующие антитела. Однако реакции преципитации, агглютинации и флоккуляции зависят не только от класса иммуноглобулинов, но и от свойств антигена. Поэтому с некоторыми антигенами даже IgA могут давать реакцию преципитации.

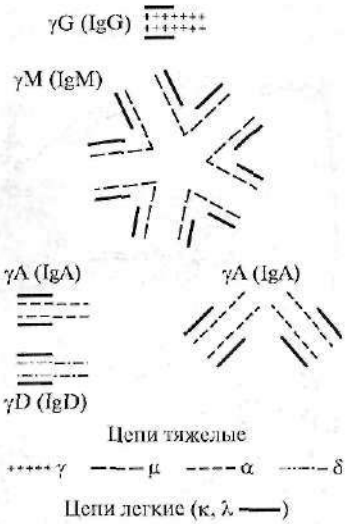


Рис. 7.2. Структура молекул иммуноглобулинов человека (кроме IgE).

5. Проникновение в секреты и слизь. Основным секреторным типом антител являются IgA. Однако в секреты и слизь могут транспортироваться также и IgG, и даже IgM.

6. Способность проникать через плаценту, которая играет важную роль, с одной стороны, в индукции иммунитета у плода, а с другой – в возникновении иммунного конфликта между матерью и плодом и развитии аллергии у плода и новорожденного. Такой способностью у человека обладают преимущественно IgG.

Кумбс и Джелл (1968) выделили следующие типы аллергических реакций:

Тип I – реагиновый (анафилактический). Антитела сорбированы на клетке, а антигены поступают извне. Комплексы антиген–антитело образуются на клетках, несущих антитела. В патогенезе реакций существенным является взаимодействие антигена с IgE и IgG4 (реагинами), сорбированными на тканевых базофилах, и последующая дегрануляция этих клеток (см. рис. 7.3). Система комплемента при этом не активируется.

К этому типу реакций относят анафилаксию общую и местную. Общая анафилаксия бывает при анафилактическом шоке. Местная анафилаксия подразделяется на анафилаксию в коже (крапивница, феномен Овери) и анафилаксию в других органах (бронхиальная астма, сенная лихорадка).

Тип II – реакции цитолиза, или цитотоксические реакции. Антиген является компонентом клетки или сорбирован на ней, а антитело

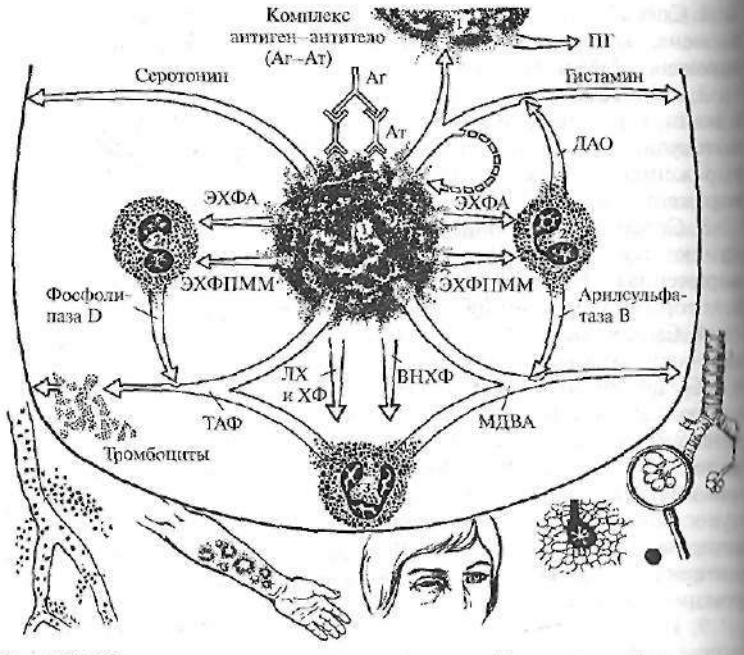


Рис. 7.3. Общие механизмы развития аллергической реакции анафилактического типа (по В.И.Пыцкому и др., 1984). В центре находится тканевой базофил, на котором фиксированы антитела (Ат). При соединении Ат с соответствующим аллергеном (Аг) из тканевого базофила освобождаются различные медиаторы, которые повышают проницаемость сосудов, вызывают миграцию нейтрофильных гранулоцидов, бронхоспазм и др. ЭХФА – эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии; ЭХФПММ – эозинофильный хемотаксический фактор промежуточной молекулярной массы; МДВА – медленно действующее вещество анафилаксии (ИЛ – интерлейкины); ДАО – диаминоксидаза (гистаминаза); ВНХФ – высокомолекулярный нейтрофильный хемотаксический фактор; ЛХ и ХФ – липидный хемотаксический и хемокинетический факторы; ТАФ – тромбоцитактивирующий фактор; ПГ – простагландины; 1 – тканевой базофил; 2 – эозинофильный гранулоцит; 3 – нейтрофильный гранулоцит.

поступает в ткани. Аллергическая реакция начинается в результате прямого повреждающего действия антител на клетки; активации комплемента; активации субпопуляции В-киллеров; активации фагоцитоза. Активирующим фактором является комплекс антиген–антитело. К цитотоксическим аллергическим реакциям относится действие больших доз антиретикулярной цитотоксической сыворотки Богомольца (АЦС).

Тип III – реакции типа феномена Артюса или иммунных комплексов. Ни антиген, ни антитело при этом не являются компонен-

ками клеток, и образование комплекса антиген–антитело происходит в крови и межклеточной жидкости. Роль преципитирующих антител выполняют IgM и IgG. Микропреципитаты сосредоточиваются вокруг сосудов и в сосудистой стенке. Это приводит к нарушению микроциркуляции и вторичному поражению ткани вплоть до некроза. IgM, IgG1 – IgG3 активируют комплемент, а посредством него – выработку других активных веществ, хемотаксис и фагоцитоз. Образуется лейкоцитарный инфильтрат – замедленный компонент феномена Артюса.

Тип IV – реакции замедленной гиперчувствительности. Главная особенность реакций гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) состоит в том, что с антигеном взаимодействуют Т-лимфоциты. Реакция замедленной гиперчувствительности не менее специфична по отношению к антигену, чем реакция с иммуноглобулинами, благодаря наличию у Т-лимфоцитов рецепторов, способных специфически взаимодействовать с антигеном. Этими рецепторами являются, вероятно, IgM, укороченные и встроенные в мембрану Т-лимфоцита, и антигены гистосовместимости (см. ниже). Однако в ткани, где происходит эта реакция, среди множества клеток, разрушающих антиген и ткань, обнаруживается только несколько процентов Т-лимфоцитов, способных специфически реагировать с антигеном. Данный факт стал понятен после открытия лимфокинов – особых веществ, выделяемых Т-лимфоцитами. Благодаря им иммунные Т-лимфоциты даже в небольшом количестве становятся организаторами разрушения антигена другими лейкоцитами крови (см. ниже).

Тип V – стимулирующие аллергические реакции. В результате действия антител на клетки, несущие антиген, происходит стимуляция функции этих клеток. Механизм стимуляции объясняется тем, что выработанные антитела могут специфически реагировать с рецепторами клетки, предназначенными для активирующих гормонов или медиаторов. К стимулирующему типу аллергических реакций относится аутоиммунный механизм базедовой болезни, приводящий к гиперфункции щитовидной железы.

В зависимости от времени появления реакции после контакта с аллергеном различают также *аллергические реакции немедленного типа* (гиперчувствительность немедленного типа – ГНТ) и *аллергические реакции замедленного типа* (гиперчувствительность замедленного типа – ГЗТ) по классификации, предложенной R.A.Cooke (1930). В первом случае реакция развивается *в течение 15–20 мин, во втором – через 1–2 сут. Эта классификация существует* и в настоящее время, однако она не отображает всего многообразия проявлений аллергий, в том числе патогенетических особенностей, лежащих в основе классификации Джелла и Кумбса.

Особенности иммунной стадии реакций замедленного (клеточного) типа. Т-лимфоциты распознают антигенные детерминанты с высокой степенью специфичности с помощью рецепторов, в состав которых входит антиген

главного комплекса гистосовместимости МНС (от англ. Major Histocompatibility Complex).

Гены, кодирующие антигены МНС, располагаются у человека в 6-й хромосоме, имеется их 4 аллеля, каждый из генов встречается в генофонде в множестве (десятки) вариантов. Антигены МНС являются веществами, встроенными в мембраны клеток, в том числе, в мембраны лейкоцитов, поэтому их обозначают HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D (от англ. Human Leucocytes Antigen – антиген лейкоцитов человека).

По участию в иммунных реакциях лимфоцитов вещества главного комплекса гистосовместимости МНС разделили на две группы: к группе HI относятся HLA-A, HLA-B, HLA-C, группа HII включает HLA-D. В состав рецепторов Т-киллеров входят вещества группы HI. В том же организме рецепторы Т-хелперов содержат вещества из группы HII (аллель HLA-D). Установлено, что клетки организма встраивают чужеродные антигены в свою мембрану в вещество комплекса МНС, например, антигены вируса при заражении клетки. Т-лимфоцит может распознать чужеродный антиген, если это чужеродное вещество в клетке-носителе встроено в такой же антиген главного комплекса гистосовместимости, каким располагает сам Т-лимфоцит, т.е. происходит ассоциированное иммунное распознавание.

Патохимическая стадия аллергических реакций I–III типа. Сущность биохимической стадии заключается в образовании или активации биологически активных веществ (БАВ), которое начинается уже с момента соединения антигена с антителом (рис. 7.4). При этом происходят следующие процессы.

1. Активация системы комплемента (кроме I типа). Активный комплемент обладает ферментной активностью, способностью разрушать мембраны микроорганизмов и тканевых клеток (см. выше), вызывая при этом освобождение новых БАВ, способностью активировать фагоцитоз, протеолитические ферменты крови, фактор Хагемана, дегрануляцию тканевых базофилов.

Часть фракций комплемента С3а и С5а не включаются в общий комплекс, а действуют как самостоятельные биологически активные вещества, которые вызывают: дегрануляцию базофилов крови и тканевых базофилов; у нейтрофилов – хемотаксис, адгезию к эндотелиоцитам сосудов, образование и освобождение лейкотриенов; у макрофагов – хемотаксис, секрецию гликолитических и протеолитических ферментов, продукцию интерлейкина 1; у лимфоцитов – различное селективное действие на разные субпопуляции лимфоцитов, модулируют рециркуляцию, пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов, обработку лимфоцитами антигенов. Компоненты С3а и С5а являются анафилотоксином, существование которого как медиатора анафилаксии предполагали ранее. С3а и С5а вызывают увеличение проницаемости сосудов и сокращение гладкой мускулатуры.

2. Активация фактора Хагемана – XII фактора свертывания крови. Активированный фактор Хагемана, в свою очередь, активирует



Рис. 7.4. Образование биологически активных соединений при аллергических реакциях.

свертывающую систему крови, систему комплемента и протеолитические ферменты крови.

3. Активация протеолитических ферментов крови – трипсиногена, профибринолизина, калликреиногена. Биологическая активность этих ферментов проявляется в расщеплении белков на полипептиды, во взаимоактивации друг друга, в активации фактора Хагемана, системы комплемента, тканевых базофилов, в способности повреждать клетки тканей, разрушать с помощью фибринолизина фибрин.

Калликреин, являясь ведущим звеном в кининовой системе крови, отщепляет от глобулина крови – кининогена – полипептиды, которые называются кининами. К ним относятся брадикинин – нонапептид (H_2 – Арг – Про – Про – Гли – Фе – Сер – Про – Фе – Арг – СООН) и каллидин – декапептид, который под действием *трипсина превращается в брадикинин*.

Брадикинин вызывает повышение проницаемости сосудов, снижение тонуса и их расширение, спазм неисчерченной мышечной ткани некоторых органов, является медиатором боли. Каллидин менее активен, чем брадикинин.

4. Выделение в ткань из окончаний чувствительных нервов полипептида Р, являющегося одним из самых сильных медиаторов

воспаления. Полипептид Р резко увеличивает проницаемость сосудов, активирует другие системы БАВ: вызывает дегрануляцию тканевых базофилов, активирует кининовую систему и др.

5. Активация и освобождение протеолитических ферментов тканей – катепсинов и тканевой гиалуронидазы.

6. Дегрануляция тканевых базофилов, на которых сорбированы IgE, IgG_4, происходит при присоединении к иммуноглобулинам антигена. При этом выделяются две группы биологически активных веществ: 1) синтезируемые заранее (преформированные), связанные с гранулами – гистамин, гепарин, серотонин, фактор хемотаксиса эозинофилов, высокомолекулярный фактор хемотаксиса нейтрофилов, воспалительный фактор анафилаксии, различные ферменты (протеазы, кислые гидролазы и др.); 2) образуемые в процессе дегрануляции из компонентов мембраны – лейкотриены: C_4 и D_4 – медленно реагирующая субстанция МРС-А, лейкотриен B_4, известный также как фактор хемотаксиса эозинофилов; простагландины, разнообразные по действию – активирующие и ингибирующие; фактор активации тромбоцитов (образующиеся при активации калликреин-кининовой системы – каллидин, брадикинин). Гистамин через рецепторы H_1 и серотонин, подобно брадикинину, повышают проницаемость сосудов, вызывают сокращение бронхиальных мышц, кишечника, матки; боль, зуд, жжение, шок и некроз, действуют на другие нервные рецепторы. В то же время действие гистамина на рецепторы типа H_2 вызывает противоположный эффект. Гепарин препятствует свертыванию крови, тормозит выработку антител, хемотаксис.

Медленно реагирующая субстанция А вызывает постепенное, но длительное сокращение бронхиальной мышцы, что имеет важное значение в патогенезе бронхиальной астмы. Освобождение гистамина и серотонина происходит при распаде тромбоцитов и базофильных гранулоцитов.

Липидные биологически активные вещества и перекисное окисление липидов. Известны 2 группы липидных БАВ, участвующих в аллергии: 1) производные фосфолипидов. К ним относятся производные 1-алкил-2-ацетилфосфатидилхолина, в частности фактор активации тромбоцитов; 2) продукты перекисного окисления производных арахидоновой кислоты – эйкозатетраеновой кислоты – эйкозаноиды. Перекисное окисление арахидоновой кислоты может идти двумя путями: липооксигеназным – под действием ферментов липооксигеназ образуются лейкотриены, сюда входят две группы: 1 – лейкотриены В; 2 – сульфолейкотриены, обозначаемые как лейкотриены С, D, Е. Сульфолейкотриены образуются при переносе цистеиновой сульфогруппы от глутатиона. Спазм бронхиол при бронхиальной астме вызывает медленно реагирующая субстанция А (МРС-А), которая является лейкотриеном D_4. Второй путь окисления арахидоновой кислоты – циклооксигеназный – под действием ферментов циклооксигеназ образуются простагландины и тромбоксаны. Простагландины являются эндопероксидами, это $ПГГ_2$, $ПГН_2$, $ПГФ_2$, $ПГЕ_2$, $ПГД_2$. Из тромбоксанов известен $ТхА_2$.

Эйкозаноиды обладают разнообразным биологическим действием: ПГ$_2$ вызывает снижение тонуса сосудов, спазм неисчерченной мышечной ткани матки, бронхов, лизис тканевых базофилов и др. В то же время ПГ способствует накоплению цАМФ в клетках, тем самым вызывая расслабление бронхиальной мышцы, снижение выделения из тканевых базофилов биологически активных веществ.

Фактор активации тромбоцитов (ФАТ) вызывает бронхоспазм и в то же время расширяет сосуды с падением артериального давления, снижает коронарный кровоток.

7. Накопление продуктов разрушения клеток крови и тканей.

8. Распад лейкоцитов и освобождение лизосомальных факторов (см. главу XII – «Воспаление»); изменение активности холинэстеразы и увеличение освобождения ацетилхолина; изменение содержания электролитов. Наблюдается повышение концентрации ионов калия и кальция, что приводит к изменению возбудимости тканей.

Все системы БАВ связаны между собою прежде всего механизмами взаимоактивации, но имеются и тормозные пути. При развитии аллергических реакций могут приобретать особое значение отдельные системы БАВ: 1) заболевания, зависимые от тканевых базофилов: анафилаксия, бронхиальная астма, крапивница; 2) зависимые от комплемента: васкулиты, пневмониты; 3) реакции цитотоксического типа, при которых особое значение имеет прямое повреждающее действие антител с активацией комплемента: васкулиты, пурпура (мелкие кровоизлияния), аутоиммунная гемолитическая анемия и др.

Патохимическая стадия аллергических реакций замедленного типа. Реакция замедленной гиперчувствительности (IV тип) осуществляется при непосредственном контакте лимфоцита с антигеном. Если антиген является компонентом какой-нибудь клетки, то прикрепленные к этой клетке Т- или В-киллеры приводят к гибели клетки-мишени. Киллер выделяет перфорин, который, подобно компонентам комплемента (см. рис. 6.3), встраивается в мембрану клетки или микроорганизма и полимеризуется, образуя в мембране сквозные каналы, что приводит к быстрой гибели клетки-мишени.

При контакте с антигеном Т-лимфоциты вырабатывают лимфокины, которые представляют собой биологически активные вещества. С помощью лимфокинов Т-лимфоциты управляют функцией других лейкоцитов. Лимфокины бывают стимулирующие и тормозящие. В зависимости от того, на какие клетки они действуют, выделяют 5 групп лимфокинов.

1. Группа А – лимфокины, влияющие на макрофагоциты: фактор ингибирования миграции макрофагоцитов (МИФ), фактор агрегации макрофагоцитов (МАФ), хемотаксический фактор для макрофагоцитов (ХФ), фактор резистентности макрофагоцитов. ХФ усиливает, а МИФ ингибирует миграцию макрофагоцитов в ткани, что приводит к накоплению их в очаге реакции.

2. Группа Б – лимфокины, влияющие на лимфоциты: фактор бласттрансформации, фактор помощи (фактор хелперов), фактор усиления, фактор супрессии, фактор переноса (Лоуренса) и др. Фактор хелперов способствует вовлечению в иммунный ответ В- и Т-лимфоцитов других субпопуляций, фактор супрессии, наоборот, затормаживает или предупреждает иммунный ответ. Фактор бласттрансформации вызывает бласттрансформацию в других лимфоцитах, активируя при этом синтез нуклеиновых кислот. Особый интерес представляет фактор переноса (Лоуренса). Этот фактор выделяют из лимфоцитов сенсибилизированного антигеном организма. При введении его в несенсибилизированный организм появляются лимфоциты, способные специфически реагировать с антигеном. Фактор переноса (Лоуренса) может найти широкое применение при лечении иммунодефицитных заболеваний.

3. Группа В – лимфокины, влияющие на гранулоциты: хемотаксический фактор, факторы ингибиции. Хемотаксический фактор вызывает, а фактор ингибиции подавляет эмиграцию лейкоцитов, что, как и при МИФ, может способствовать накоплению лейкоцитов в очаге реакции.

4. Группа Г – лимфокины, влияющие на клеточные культуры: интерферон, ингибирующий синтез нуклеиновых кислот и защищающий клетку от вирусных инфекций; фактор, ингибирующий пролиферацию клеток культуры ткани и др.

5. Группа Д – лимфокины, действующие в целостном организме: фактор, вызывающий кожную реакцию и способствующий повышению проницаемости сосудов, развитию отека, выхождению лейкоцитов в ткань. Под действием лимфокинов в месте расположения антигена на протяжении нескольких часов накапливаются лейкоциты – макрофагоциты, лимфоциты, гранулоциты, изменяется проницаемость сосудов и развивается воспалительный процесс. В иммунокомпетентной ткани (лимфатические узлы, селезенка и др.) наблюдаются бласттрансформация, активация синтеза антител и образования Т-лимфоцитов. Из факторов, вырабатываемых лимфоцитами и другими лейкоцитами, выделяют группу интерлейкинов 1–6.

В организме существуют механизмы дезактивации биологически активных веществ и защиты органов-мишеней от их действия.

1. Остановка секреции БАВ: циклическая АМФ тормозит дегрануляцию тканевых базофилов; кортизон ингибирует активацию лизосом и образование лизосомальных ферментов.

2. Ингибирование БАВ: ингибирование всех протеолитических ферментов крови – трипсина, фибринолизина, калликреина; ингибирование комплемента. α_2-Макроглобулин (α_2-М) – ингибитор протеолитических ферментов лизосом лейкоцитов и кининовой системы; α_1-антитрипсин – ингибитор трипсина и хемотрипсина; антитромбин III и α_2-антиплазмин ингибируют протеолитические ферменты крови, тормозя системы коагуляции, фибринолиза и комплемента. Гистамин через рецепторы H_2 тормозит активность Т-кил-

зеров, секрецию лимфоцитами лимфокинов. Имеются ингибиторы продукции эйкозаноидов – липомодулин ингибирует фосфолипазу A_2, освобождающую арахидоновую кислоту из липидов мембран, ингибитором широкого спектра действия является гепарин.

3. Разрушение БАВ. Имеются системы разрушения всех БАВ. Эту функцию выполняют ферменты соответствующей специфичности: гистаминаза, карбоксипептидазы и протеазы, холинэстеразы; *ферменты разрушения всех эйкозаноидов, например арилсульфатазы* А и Б, разрушают по тиоэфирной связи лейкотриен $Д_4$ – медленно реагирующую субстанцию МРС-А; супероксиддисмутаза (внутриклеточный фермент), церулоплазмин (в крови и межклеточной жидкости) инактивируют супероксидный анион $O_2^{\cdot}$, являющийся *опасным окислителем*.

Особое место в системах ингибирования и разрушения БАВ занимают эозинофилы, выделяющие гистаминазу, арилсульфатазу (и другие системы инактивации эйкозаноидов), особый «большой белок эозинофилов», с помощью которого они инактивируют самые *разнообразные вещества*.

4. Защита клеток-мишеней от действия БАВ с помощью контррегуляторных гормонов-антагонистов БАВ (адреналина, кортизола) или путем изменения функционального состояния клеток (наркоз).

5. *Дезактивация и предупреждение действия БАВ, образующихся* в биохимической стадии аллергических реакций замедленного типа с помощью контррегуляторных субпопуляций хелперов и супрессоров, а также лимфокинов.

Существование механизмов дезактивации БАВ показывает, что *аллергическая реакция в организме развивается тогда, когда* выработка БАВ под действием комплексов антиген–антитело превышает возможности систем дезактивации БАВ и защиты клеток или когда антитела и Т-киллеры непосредственно повреждают клетку.

Если биологически активных веществ вырабатывается больше, *чем может быть дезактивировано собственными системами организма*, наблюдается тенденция к лавинообразному нарастанию аллергического процесса и развитию шока. Это связано со способностью одних БАВ активировать образование других без участия комплекса антиген–антитело. Этим, по-видимому, можно объяснить *развитие тяжелых аллергических реакций на сравнительно малые* разрешающие дозы антигена.

Интенсивность выработки БАВ зависит от количества образующихся комплексов антиген–антитело. Возможность развития аллергической реакции после введения чрезвычайно малых сенсибилизирующих доз антигена объясняется тем, что на одну молекулу антигена вырабатывается около 100 000 молекул антител. Таким образом, в сенсибилизированном организме имеется достаточное количество антител для реакции со сравнительно большой разрешающей дозой антигена. Интенсивность образования БАВ зависит

также от состояния и наследственно обусловленных возможностей систем, вырабатывающих БАВ. Эти системы по функциональным возможностям, а иногда и качественно отличаются в разных организмах. Следовательно, у двух индивидуумов с одинаковой характеристикой иммунной стадии выраженность аллергической реакции в биохимической стадии может быть различной.

Патофизиологическая стадия, или стадия функциональных и структурных нарушений. Структурные и функциональные нарушения в органах при аллергии могут развиваться в результате прямого повреждения клеток лимфоцитами-киллерами и гуморальными антителами; действия биологически активных веществ, индуцированных комплексом антиген–антитело; вторично как реакция на первичные аллергические изменения в каком-либо другом органе.

Нарушения, различные по форме и степени тяжести, вызванные комплексом антиген–антитело, в системах организма проявляются по-разному.

Система кровообращения. При аллергии могут наблюдаться изменение работы сердца, понижение артериального давления, резкое нарушение проницаемости сосудов. Возможно развитие внезапной асистолии, которую в эксперименте удается вызвать введением брадикинина. Снижение артериального давления обусловлено в основном действием брадикинина и ацетилхолина. Гистамин, серотонин и некоторые простагландины также снижают артериальное давление. Биогенные амины и брадикинин повышают проницаемость сосудов так, что при аллергии во многих случаях развивается отек. Наряду с расширением сосудов в некоторых органах наблюдается их спазм. Так, у кроликов аллергическая реакция проявляется в виде спазма сосудов легких.

Дыхание. Кинины, серотонин и гистамин вызывают сокращение неисчерченной мышечной ткани бронхов. В сокращении бронхиальной мышцы особое значение имеет МРС-А. Спазм бронхов, а также отек слизистой дыхательных путей, гиперсекреция слизи приводят к нарушению вентиляции легких, кислородному голоданию.

Система крови. При аллергии может активироваться свертывающая система крови посредством активации фактора Хагемана, противосвертывающая – вследствие освобождения гепарина, фибринолитическая – в результате превращения профибринолизина в фибринолизин. Суммарный эффект нарушения свертываемости крови неодинаков на разных уровнях кровеносного русла. При анафилактическом шоке кровь, полученная из аорты и крупных сосудов, имеет пониженную свертываемость, в то время как в капиллярных сосудах наблюдается тромбоз.

Нервная система. Биологически активные амины и кинины в нормальных условиях являются медиаторами болевой чувствительности. Все они вызывают боль, жжение, зуд при воздействии в очень малых количествах, могут влиять и на другие нервные рецепторы в кровеносном русле и тканях.

Механизмы формирования аллергических реакций. Кроме аллергенов в возникновении аллергических реакций играет роль состояние организма. *В связи с этим различают два основных вида аллергии:* аллергия у лиц исходно здоровых и у больных.

Аллергия у исходно здоровых при нормальной выработке антител и БАВ вызывается *избытком антигена*. Механизм ее заключается в перенапряжении иммунной системы и систем выработки БАВ.

Возможность развития аллергии у здоровых индивидуумов обусловлена, по-видимому, преобладанием суммарной мощности систем выработки БАВ под действием большого количества комплексов антиген–антитело над системами дезактивации. Эволюция обусловила формирование таких систем, которые способны реагировать выбросом БАВ на попадание в организм даже единичного антигена (возбудителя). Они распространены по всему организму (например, тканевые базофилы). Суммарная способность всех тканевых базофилов организма к выбросу биогенных аминов при одномоментной дегрануляции велика. В то же время естественный отбор обусловил реакцию систем дезактивации на небольшие дозы БАВ, вырабатываемые при попадании антигена в организм в естественных условиях. Этим и объясняется преобладание потенциальной мощности систем выработки БАВ над системами *их дезактивации*.

Аллергия у больных или у лиц со скрытыми нарушениями может развиваться под действием *обычных доз антигенов*, от которого здоровые не заболевают. Сущность данного явления заключается в наследственных или приобретенных нарушениях механизмов каждой из 3 стадий аллергических реакций.

В иммунной стадии могут иметь значение следующие обстоятельства: 1) облегченное проникновение антигена в организм, например, при повышенной проницаемости сосудов слизистой оболочки бронхов; 2) замедленное разрушение аллергена; 3) нарушение регуляции иммунных реакций со стороны Т-супрессоров, обусловливающее усиленную выработку антител, особенно усиление синтеза IgE; 4) срыв иммунной толерантности и выработка аутоантител; 5) недостаточность иммунных реакций против инфекционных антигенов, возникновение повторных инфекций или хронического инфекционного процесса, который сопровождается аллергией вследствие избыточного образования инфекционных антигенов. Подобная ситуация возникает, например, при иммунодефицитах Т-лимфоцитов и сохранившейся способности вырабатывать гуморальные *антитела. Стимуляция иммунокомпетентной ткани в этом случае ведет* к ликвидации инфекционного процесса и одновременно к прекращению аллергической реакции.

В биохимической стадии аллергических реакций может наблюдаться нарушение образования и разрушения БАВ, что облегчает развитие аллергии. Нарушение образования и активации БАВ выражается увеличением образования БАВ; усилением освобождения БАВ,

например, при повышении дегрануляции тканевых базофилов; усилением активации БАВ.

Нарушение систем дезактивации и ингибирования БАВ наблюдается при недостаточной выработке ингибиторов БАВ, например, при отеке Квинке, развивающемся при наследственном дефиците ингибитора калликреина и комплемента; недостатке ферментов, разрушающих БАВ, при нарушении функций органов, дезактивирующих БАВ.

В стадии функциональных и структурных нарушений развитие аллергических реакций облегчается у лиц с недостаточной выработкой гормонов и веществ, контррегуляторных по отношению к флогогенным (вызывающим воспалительную реакцию) БАВ – катехоламинов, гликокортикоидов, кортикотропина, а также у лиц с повышенной чувствительностью клеток-мишеней к действию БАВ.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА

Анафилаксия. Портье и Рише в 1902 г. открыли явление анафилаксии – состояние пониженной устойчивости к действию антигена, которое наступает в результате иммунизации. Анафилаксия является эффектом, противоположным профилаксии, т.е. защитному действию иммунизации.

Анафилактическая реакция может быть генерализованной (анафилактический шок) и местной (феномен Овери). Анафилактический шок в классическом эксперименте воспроизводится у морских свинок, сенсибилизированных лошадиной сывороткой. Минимальная сенсибилизирующая доза сыворотки равна 10^{-6} мл (0,07 мкг белка), минимальная разрешающая доза примерно в 10 раз больше. Через 5–10 дней после введения сенсибилизирующей дозы в ответ на разрешающее внутривенное введение антигена может развиваться анафилактический шок. Максимальная реакция наблюдается через 2 нед. после сенсибилизирующей инъекции.

Механизм анафилактического шока (I тип аллергической реакции по Кумбсу и Джеллу) (см. выше) заключается в том, что после введения сенсибилизирующей дозы антигена происходит выработка и распространение антител, в частности IgE и IgG, по всему организму. Антитела сорбируются на клетках органов и тканей, в первую очередь на тканевых базофилах. При введении разрешающей дозы антиген попадает в кровоток, а оттуда в ткани различных органов, реагируя с гуморальными антителами и лимфоцитами. Поскольку иммуноглобулины сорбированы на тканевых базофилах, базофильных гранулоцитах и других клетках, начинается массивная дегрануляция их, выброс гистамина, серотонина, активация других биологически активных веществ.

Течение анафилактического шока у разных видов животных различно. Это связано прежде всего с тем, какой жизненно важный орган у данного вида поражается больше других, т.е. является «шоковым» (у собак, например, происходит спазм сфинктеров печеночных

вии и застой крови в печени). Наблюдается резкое снижение артериального давления.

У кроликов ведущим звеном в патогенезе шока является спазм легочных артерий и связанное с ним резкое расширение правой половины сердца.

Картина анафилактического шока у человека весьма сходна с проявлениями анафилаксии у морской свинки – происходит спазм бронхиол, нарушение вентиляции легких, снижается артериальное давление, температура тела, нарушается свертываемость крови.

Концепция «аллергического прорыва». Согласно концепции «аллергического прорыва» (Кац Д., 1989) аллергические реакции анафилактического типа развиваются в результате срыва тормозящего механизма, который ингибирует синтез IgE в здоровом организме. В эксперименте на грызунах этот срыв торможения синтеза IgE и превращение плохих продуцентов IgE в высокореактивные получают при удалении вилочковой железы; введении циклофосфамида (иммунодепрессант); воздействии рентгеновского излучения в низких дозах; с помощью антисыворотки против Т-супрессоров.

Механизмы «аллергического прорыва». Основой «аллергического прорыва», выражающегося в возникновении или усилении аллергических заболеваний анафилактического типа, является увеличение образования IgE. Увеличение продукции IgE происходит в результате нарушения регуляции их синтеза. Открыты 3 группы механизмов регуляции выработки IgE. Регуляторные отношения существуют между лимфоцитами внутри групп Т-лимфоцитов (Т–Т), В-лимфоцитов (В–В), а также между этими группами (Т–В):

1. Имеются многозвеньевые регуляторные отношения, образующие своеобразные сетевые механизмы регуляции. Обнаружены 2 сетевых механизма, тормозящих синтез IgE и, следовательно, аллергию анафилактического типа: один из этих механизмов функционирует между В-лимфоцитами и в конечном итоге приводит к выработке специальной субпопуляции В-лимфоцитов ингибитора синтеза IgE, получившего название супрессорный фактор аллергии (СФА). Другой механизм приводит к выработке СФА субпопуляцией Т-лимфоцитов, кроме того, между этими субпопуляциями Т- и В-лимфоцитов существуют своеобразные кооперативные взаимоотношения по выработке СФА. Открыты также два механизма, снимающих ограничения синтеза IgE и таким образом усиливающих аллергию анафилактического типа. Один из этих механизмов по линии В–Т–В приводит к выработке IgE – индуцируемого регуляторного ингибитора ЕИРи, тормозящего синтез субпопуляцией В-лимфоцитов супрессорного фактора аллергии (СФА). Другой из сетевых механизмов осуществляется по линии Т–Т и приводит к синтезу регуляторного медиатора, получившего название усиливающего фактора аллергии (УФА), который повышает продукцию IgE, блокируя субпопуляции Т-лимфоцитов, вырабатывающую супрессорный фактор аллергии.

2. Механизмы прямого действия Т-клеток на В-клетки. Обнаружена выработка определенными субпопуляциями Т-лимфоцитов пептидов, которые являются факторами связывания IgE. Этими пептидами Т-лимфоциты

в плазматических клетках – продуцентах IgE регулируют как синтез IgE, так и секрецию иммуноглобулинов Е.

3. Регуляция выработки иммуноглобулинов Е посредством гликозилирования вырабатываемых Т-клетками факторов связывания IgE: малогликозилированные факторы связывания IgE ингибируют продукцию IgE; высокогликозилированные усиливают продукцию IgE.

Бронхиальная астма. При этом заболевании в ответ на действие аллергена развиваются спазм и отек слизистой оболочки бронхиол, гиперсекреция слизи, которая скапливается в бронхах. Нарушаются вентиляция легких и газообмен, возникает тяжелая одышка. Примерно в 50% случаев бронхиальную астму вызывает компонент комнатной пыли, представляющий собой углевод – продукт естественного или бактериального распада целлюлозы из хлопка. Этот аллерген отсутствует в уличной пыли и пыли пустующих зданий, но обнаруживается в пыли жилых помещений. Оказалось также, что у 85% детей, больных бронхиальной астмой, аллерген возникал из клеща домашней пыли (*Dermatophagoides*). В остальных случаях бронхиальную астму вызывают другие аллергены, содержащиеся в воздухе (пыльца растений, слущенный эпидермис, шерсть животных), вещества, попадающие в организм парентерально, а также энтерально, в том числе лекарственные препараты – ацетилсалициловая кислота, антипирин, морфин и др.

В *иммунной стадии* бронхиальной астмы большое значение имеют IgE (у болеющих бронхиальной астмой увеличена выработка антител этого класса). Антитела обнаружены в бронхиолах, где могут реагировать с вдыхаемым аллергеном.

В *биохимической стадии* бронхиальной астмы важную роль играют ацетилхолин, МРС-А, гистамин, $ПГФ_2$, дефицит ПГЕ и другие биологически активные соединения. Наряду с МРС-А, которая является лейкотриеном Д4, длительный спазм бронхиальных мышц вызывает также фактор активации тромбоцитов (ФАТ).

Под влиянием комплекса БАВ происходят спазм бронхиол, накопление вязкой слизи в их просвете и отек слизистой оболочки, что приводит к сужению и даже перекрытию просвета бронхиол.

Имеет значение также снижение выработки адреналина и кортизола – гормонов, контррегуляторных по отношению к ацетилхолину и гистамину.

Поллиноз (от англ. pollen – пыльца) – аллергическое заболевание, вызываемое пыльцой или эфирными маслами растений и характеризующееся острыми воспалительными изменениями в слизистых оболочках, главным образом дыхательных путей и глаз: сенная лихорадка, весенний катар, пыльцевая ринопатия, пыльцевая бронхиальная астма.

Сывороточная болезнь. Под этим названием Пирке и Шик в 1905 г. описали патологические явления, возникающие иногда у больных после парентерального введения с лечебной целью чужеродной сы-

сыворотки. Заболевание может возникнуть не только после повторного введения сыворотки, но и после первичного однократного ее введения. Это бывает при введении большого количества сыворотки, белки которой сохраняются в тканях до появления антител к ней.

Идиосинкразия (от греч. idios – собственный, свой + synkrasis – смешение). Под идиосинкразией понимают особую чувствительность некоторых людей к отдельным пищевым веществам или лекарственным препаратам. Считали, что в отличие от анафилаксии идиосинкразия может быть вызвана веществами неантигенной природы, но в настоящее время такие случаи относят к парааллергии.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА

Аллергические реакции замедленного типа опосредуются не гуморальными антителами, а клетками, в первую очередь Т-лимфоцитами – субпопуляциями киллеров, и медиаторами гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Эти реакции не удается воспроизвести при пассивной иммунизации сывороткой, но они развиваются при пересадке жизнеспособных лимфоцитов или ткани лимфатических узлов, селезенки, а также с помощью фактора переноса (Лоуренса).

Клеточные реакции замедленного типа осуществляются в организме, по мнению Бернета, прежде всего для иммунного «надзора» за антигенным составом организма и элиминации мутантных клонов соматических клеток собственного организма. Поэтому такие реакции наблюдаются при аутоаллергических заболеваниях, отторжении гомотрансплантатов.

Большое значение аллергические реакции замедленного типа имеют при инфекционной аллергии. Классическим примером гиперчувствительности замедленного типа является туберкулиновая реакция. В месте введения туберкулина признаки реакции появляются только через несколько часов. Максимум выраженности реакция достигает через 48–72 ч. Развивается воспаление, сопровождающееся инфильтрацией ткани лейкоцитами, отеком и гиперемией. Возможен некроз тканей.

Аллергические реакции замедленного типа наблюдаются также при сифилисе, грибковых, паразитарных заболеваниях, вирусных инфекциях. Реакции замедленного типа могут быть вызваны химическими веществами. Если контакт с химикатом происходит через кожу, развивается контактный дерматит. Контактный дерматит наблюдается при действии веществ, содержащихся в красках, мылах, смолах деревьев, лаках, резине, металлах, а также в злаках, сорняках, семенах хлопчатника и других растениях.

Иммунные реакции против трансплантата. Отторжение трансплантата происходит вследствие антигенного отличия пересаживаемой ткани от того комплекса антигенов, к которому в организме реципиента сформировалась толерантность.

Антигенные различия у двух неинбредных индивидуумов одного вида могут существовать по тысячам антигенов одновременно. Однако не все они имеют одинаковую силу (иммуногенность). Наиболее сильные трансплантационные антигены кодируются в локусе 6-й хромосомы у человека и представляют собою антигены главной системы гистосовместимости. Патогенез отторжения трансплантата соответствует общим закономерностям патогенеза аллергических реакций смешанного типа. Преобладающее значение имеет клеточная реакция замедленного типа посредством Т-лимфоцитов. Гуморальные антитела действуют по цитотоксическому типу аллергических реакций (по классификации Кумбса и Джелла).

При пересадке облученному животному аллогенного костного мозга Т- и В-лимфоциты донора в организме облученного реципиента развивают иммунную реакцию против его тканей. Эту реакцию называют реакцией «трансплантат против хозяина».

АУТОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Аутоаллергические (аутоиммунные) заболевания развиваются в результате выработки антител, которые могут взаимодействовать с антигенами собственного организма. Это может происходить при демаскировании антигенов, снятии толерантности и соматических мутациях.

Демаскирование антигенов наблюдается в высокодифференцированных органах при нарушении гистогематических барьеров (в головном мозге, хрусталике, яичке, щитовидной железе и др.). В этих органах имеются вещества, которые являются аутоантигенами, поскольку в период формирования иммунной толерантности и в последующем они были изолированы от иммунной ткани гистогематическими барьерами. При нарушении барьеров происходит демаскирование этих аутоантигенов и выработка против них аутоантител.

Демаскирование аутоантигенов, скрытых внутри биологических макромолекул, отмечается в органах, в которых специализированные барьеры отсутствуют. Под действием физических, химических и биологических факторов возможно обнаружение потенциально аутоантигенных детерминант и возникновение аутоаллергической реакции.

Снятие иммунной толерантности к нормальным компонентам тканей возможно, например к гаптенам своего организма, при замене носителя гаптенов. Известно, что к большому числу антигенов своего организма В-лимфоциты не толерантны. Объясняется это различиями в условиях формирования иммунной толерантности у Т- и В-лимфоцитов. Однако в норме В-лимфоциты не вырабатывают аутоантитела к компонентам собственного организма, так как к ним толерантны Т-лимфоциты. При встрече с этими антигенами Т-лимфоциты не вступают в кооперацию с В-лимфоцитами, без чего нетолерантные В-лимфоциты не вовлекаются в иммунный ответ.

Если в организм попадают макромолекулярные антигены, к которым присоединяются собственные, то Т-лимфоциты начинают реагировать на антигенные носители и кооперироваться с В-лимфоцитами, а последние, в свою очередь, начинают реагировать на гаптены своего организма, вошедшие в антигенный комплекс с чужеродным носителем. По-видимому, по такому механизму микроорганизмы и макромолекулярные вещества, выполняющие в организме функции носителей гаптенов, способны индуцировать аутоиммунные заболевания.

Ко многим веществам в организме поддерживается иммунная толерантность, в основе которой лежит активация антигенами Т-супрессоров. Неблагоприятные влияния на организм, а также наследственные нарушения могут вызвать снижение функции Т-супрессоров и развитие иммунного ответа против нормального компонента организма.

Снятие иммунной толерантности возможно при иммунизации *близкородственными антигенами. Этот феномен может развиться за счет* микрогетерогенности клона иммуноцитов и отмены активности супрессоров.

Соматические мутации в различных органах могут привести к появлению клеток, обладающих антигенными свойствами по отношению к своему организму. В большинстве случаев это завершается быстрой элиминацией мутировавшего клона соматических клеток.

Мутация иммуноцитов может стать причиной аутоиммунных заболеваний в связи с тем, что приводит к появлению «запретных» клонов, воспринимающих нормальные компоненты организма в качестве антигенов.

Появление запретных клонов может происходить и другим путем. Поскольку в нормальном организме у В-лимфоцитов не формируется иммунная толерантность к антигенам своего организма, то мутации первично могут приводить к отмене функции супрессоров или появлению запретного клона хелперов. В результате нетолерантные В-лимфоциты начинают реагировать на нормальные *компоненты тканей своего организма.* К аутоиммунным заболеваниям, возникающим по этому типу, относят ревматоидный артрит, системную красную волчанку, аутоиммунную гемолитическую анемию и лейкопению. При ревматоидном артрите наблюдается выработка антител к собственному гамма-глобулину крови. В патогенезе системной красной волчанки ведущее значение имеют противоядерные аутоантитела, реагирующие с компонентами ядер клеток крови и тканей.

Установлено существование еще двух механизмов аутоиммунных заболеваний: а) недостаточность антиидиотипических антител; б) срыв распознавания «своего» посредством рецепторов, в качестве которых Т-лимфоциты используют антигены главного комплекса гистосовместимости MHC.

Лауреат Нобелевской премии Ерне предсказал, что детерминанта антитела, реагирующая только с данным антигеном, имеет уникальное строение и сама является своеобразным антигеном – идиотипом (от греч. idios – своеобразный). Существование антиидиотипических антител было установлено экспериментально. Возникло предположение, что аутоиммунный процесс может развиться из-за недостаточной активности клона, вырабатывающего антиидиотипические антитела к каким-либо аутоантителам. Данное предположение экспериментально подтверждено при аутоиммунном адъювантном артрите (адъювант – смесь неорганического масла, ланолина и микробов, вызываемом находящимися в адъюванте туберкулезными микобактериями, обладающими двумя антигенами, имеющими общность с антигенами протеогликанов хрящей суставов. Введение животным, больным адъювантным артритом, клонов иммуноцитов, несущих антиидиотипические антитела к противохрящевым антителам, предупреждает или обрывает заболевание (А.Г.Коэн).

То обстоятельство, что антигены главного комплекса гистосовместимости используются Т-лимфоцитами в качестве рецепторов иммунного распознавания, создает возможность ошибки распознавания на основе различной экспрессии антигенов этой системы в клеточных мембранах и особенно на основе нарушения селекции клонов иммуноцитов по этим антигенам, которое у Т-лимфоцитов обязательно происходит в вилочковой железе. Эти механизмы аутоиммунной патологии имеют место при аутоиммунных антигенассоциированных заболеваниях. В частности, при инсулинозависимом диабете, когда Т-лимфоциты собственного организма убивают β-клетки островков поджелудочной железы, установлена явная связь с наследованием антигенов группы HLA-DR. Раскрыт механизм аутоиммунного поражения при инфекции нецитопатогенными вирусами, которыми у мышей является вирус хориоменингита и вирус гепатита В у человека. Эти вирусы не вызывают гибели инфицированных клеток, но антигены вирусов экспрессируются зараженными клетками в составе антигенов МНС в своих мембранах, где в ассоциированном виде распознаются Т-лимфоцитами, которые разрушают инфицированные клетки, вызывая тяжелое, иногда смертельное заболевание. Блокада активности Т-лимфоцитов при этих заболеваниях улучшает состояние заболевших, но они становятся вирусоносителями.

Аутоиммунная патология чаще наблюдается у женщин. Это связано, как полагают, с размещением генов, отвечающих за формирование иммунокомпетентной ткани, в Х-хромосоме. Поскольку у женщин две Х-хромосомы, то и мутации этих генов могут встречаться чаще, чем у мужчин.

ПАРААЛЛЕРГИЯ, ГЕТЕРОАЛЛЕРГИЯ

Ранее под парааллергией понимали аллергическое состояние, вызванное одним аллергеном в отношении к другому. Практически в таком же значении применяли и понятие «гетероаллергия» как реакцию аллергического типа в организме, сенсибилизированном

ными веществами, на разрешающее введение других веществ, ча-
микроорганизмов или их токсинов.

Установление того факта, что аллергические реакции обязатель-
начинаются с иммунной стадии, дало возможность А.Д.Адо выде-
аллергические реакции истинные и ложные. Истинные ал-
рические реакции вызываются иммунными механизмами и вза-
действием антигенов с антителами. В механизме ложных ал-
рических реакций отсутствует реакция аллергена с антителами.
таким образом, по современным представлениям, *парааллергия* и *ге-
роаллергия* – это группа реакций, по проявлениям и способам
воспроизведения сходная с аллергией, но отличающаяся отсутстви-
иммунной стадии и реакции антиген–антитело.

Сходство парааллергических и гетероаллергических реакций
аллергией объясняется тем, что вещества и воздействия, вызываю-
парааллергию, оказывают непосредственное токсическое влия-
на клетки тканей и способны усиливать, минуя взаимодействие
антителами, выработку биологически активных веществ, которые
активируются при аллергии и обусловливают ее клинические прояв-
ления. Поэтому парааллергию способны вызывать либераторы гис-
тамина (вещества, освобождающие гистамин из клеток), под пря-
действием которых происходит дегрануляция тканевых базо-
филов, микроорганизмы и их токсины; крупномолекулярные коллои-
ды и др.

Возможно, парааллергией следует называть ложные аллергичес-
реакции, вызываемые одним и тем же веществом, а гетероал-
гией – реакции организма, подготовленного одним веществом,
провоцирующее введение другого.

От парааллергии и гетероаллергии следует отличать *перекрестные
ллергические реакции*, которые развиваются в организме, иммуни-
рованном одним видом микроорганизмов, в ответ на введение
других видов, имеющих антигены, аналогичные первому виду.
Парааллергические реакции бывают местные и общие. К местным
относится феномен Шварцмана, к общим – феномен Санарелли.
Феномен Шварцмана вызывают введением в кожу животного
фильтрата культуры брюшного тифа. Через сутки фильтрат инъе-
ируют внутривенно и на месте первичного введения наблюдают ге-
моррагически-некротическое воспаление. В основе этого эффекта
лежит суммация токсического действия эндотоксина возбудителя
брюшного тифа.

Феномен Санарелли воспроизводится внутривенным введением
эндотоксина холерных вибрионов в нелетальной дозе, а через сут-
– фильтрата культуры кишечной палочки. Развивается тяжелая
общая реакция по типу шока. П.Ф.Здродовский показал, что анало-
гичный феномен воспроизводится и при использовании эндотокси-
других микроорганизмов. Феномен Санарелли сходен по меха-
му феномену Шварцмана. Обе эти реакции имеют важное значе-
в механизме развития инфекционных заболеваний.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ АЛЛЕРГИИ. ГИПОСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ

Предупредить развитие аллергических заболеваний можно путем изоляции организма от потенциального антигена, воспроизведением специфической иммунной толерантности или иммунодепрессивных состояний.

Иммунная толерантность вызывается введением новорожденному или эмбриону установленного антигена. Ее воспроизведение представляет интерес для трансплантации органов, а также для предупреждения реализации наследственной способности к аллергическим реакциям на какой-нибудь антиген. У взрослых специфическую иммунную толерантность можно обеспечить введением в очень больших дозах растворимого антигена (паралич Фелтона).

Иммунодепрессивные состояния можно вызвать, подавляя способность к выработке антител ко многим антигенам. Угнетения выработки антител можно добиться тремя способами: облучением, применением иммунодепрессантов, тормозящих клеточное деление и белковый синтез, и специфических антилимфоцитарных антител (АЛС).

Если сенсибилизация уже произошла или если аллергическое заболевание начало развиваться, возможны следующие воздействия:

1. Подавление выработки антител указанными выше способами.

2. Специфическая гипосенсибилизация – снижение чувствительности организма к аллергену путем введения больному в малых дозах того аллергена, к которому имеется повышенная чувствительность. Наилучшие результаты такой специфической иммунотерапии отмечаются при лечении аллергических заболеваний реагинового типа (поллиноз, атопическая бронхиальная астма, крапивница и др.). Гипосенсибилизацию по Безредке применяют при введении чужеродных лечебных сывороток.

Механизм гипосенсибилизации заключается в подборе малой дозы антигена для повторного введения, так что вырабатываемые БАВ дезактивизируются самим организмом и антитела будут связаны антигеном без аллергии. При атопических заболеваниях его связывают с образованием блокирующих антител, которые соединяются с поступающим в организм аллергеном и тем самым предупреждают его контакт с IgE.

3. Блокирование выделения и инактивация биологически активных соединений. С этой целью вводят препараты, увеличивающие содержание цАМФ в тучных клетках, ингибиторы протеолитических ферментов, вещества, связывающие гистамин, серотонин и другие БАВ, применяют противовоспалительные средства.

4. Защита клеток от действия биологически активных веществ (антигистаминные препараты блокируют H_1-гистаминные рецепторы), а также коррекция функциональных нарушений в органах и системах (наркоз способствует защите нервной системы, введение спазмолитических средств уменьшает степень сужения бронхиол и других органов).

Аллергия и наследственность. Наследуются структура и основные свойства иммуноцитов и систем выработки и дезактивации биологически активных веществ. *Поэтому передается по наследству предрасположение к аллергии и парааллергии.* Однако для возникновения аллергического заболевания требуется воздействие аллергеном, без которого наследственное предрасположение не реализуется.

Аллергия и воспаление. Комплекс антиген–антитело является флогогенным агентом *наряду с другими причинами воспаления. Когда антитела или* клетки-киллеры взаимодействуют непосредственно с антигенами клеток организма, например при цитотоксических реакциях или аллергических реакциях замедленного типа, комплекс антиген–антитело выступает в роли фактора, вызывающего первичную альтерацию, с которой начинается воспаление. Если же образование комплекса антиген–антитело не приводит к прямому повреждению клетки, то и в этом случае стимулируется биохимическая стадия аллергических реакций, образуются те же биологически активные вещества, которые являются медиаторами воспаления и вызывают вторичную альтерацию (см. главу XII – «Воспаление»). Комплекс антиген–антитело относится, таким образом, к числу факторов (гипоксия, продукты первичной альтерации тканей, либераторы гистамина), которые могут при определенных условиях вызвать местную или генерализованную выработку биологически активных соединений – медиаторов воспаления и шока. В связи с этим аллергия является таким вариантом воспаления и шока, который в отличие от других воспалительных и шоковых состояний вызывается комплексом антиген–антитело, выступающим в качестве флогогенного и шокогенного агента.

С эволюционной точки зрения формирование систем, объединивших иммунные механизмы и механизмы воспаления (тканевой базофил, IgE, комплемент, фактор Хагемана и др.), приводит к следующему.

1. Благодаря высокой специфичности и чувствительности иммунных реакций резко повышается чувствительность тканей к появлению антигенных флогогенных агентов, что имеет значение в первую очередь в отношении микроорганизмов. Иммунный организм может отреагировать выработкой биологически активных веществ на внедрение единичных возбудителей *инфекции до того, как они начнут вызывать первичную альтерацию.*

2. Комплемент, протеолитические ферменты, лизосомальные факторы значительно усиливают повреждающее воздействие антител на микроорганизмы. Обработка брюшнотифозных бактерий преципитирующими *антителами может не привести к их гибели, а введение преципитированных* бактерий в здоровый организм вызывает заражение. В то же время добавление комплемента к взвеси бактерий и антител приводит к их лизису и гибели.

Аллергия и иммунитет. В основе иммунитета (как невосприимчивости к инфекционным заболеваниям), по мнению И.И.Мечникова, лежит функция иммунной системы. Высшая степень иммунитета в нормальных условиях заключается в том, что повторное попадание возбудителя в иммунный организм не вызывает заболевания и протекает без клинических



Рис. 7.5. Взаимосвязь между иммунитетом, иммунологической реактивностью, аллергией и воспалением.

проявлений, заканчиваясь подавлением и разрушением микроорганизмов.

Следует отметить, что в естественных условиях заражения в организм попадает небольшая масса инфекционного антигена, которая тем не менее может обладать большой вирулентностью в неиммунном организме. Если же вводить инфекционный антиген в дозах, близких к разрешающим, вызывающим аллергические реакции, то вместо создания иммунитета можно вызвать инфекционную аллергию. Следовательно, аллергия включает в себя как частный случай инфекционную аллергию, которая подчиняется общим закономерностям аллергических реакций. Определить, приведет ли развитие процесса к созданию иммунитета или аллергии, можно в двух узловых моментах взаимодействия механизмов иммунной реактивности и воспаления (рис. 7.5).

1. Если выработка биологически активных веществ, индуцируемая иммунными реакциями, будет преобладать над мощностью систем дезактивации и ингибирования, то избыток БАВ вызовет развитие вторичной аль-

ции, что проявится аллергией. Последняя по этому механизму развивается, например, при введении в иммунизированный организм разрешающей дозы антигена, т.е. дозы, достаточно большой, чтобы вызвать проявление аллергической реакции. Если же доза антигена такова, что образованное количество БАВ будет инактивировано системами ингибирования и разрушения их, и вторичная альтерация либо другие нарушения не разовьются — будет наблюдаться классическое состояние иммунитета в результате иммунной реакции.

3. Аллергическая реакция развивается также в случае, если антитела либо иммунные клетки прямо повреждают компоненты тканей и вызывают *первичную альтерацию. Такая ситуация наблюдается при аутоиммунных заболеваниях.*

Глава VIII. ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТКИ

Повреждение клетки – типический патологический процесс, основу которого составляют нарушения внутриклеточного гомеостаза, приводящие к нарушению структурной целостности клетки и ее функциональных способностей.

В зависимости от скорости развития и выраженности основных проявлений повреждение клетки может быть острым и хроническим. *Острое повреждение* развивается быстро, как правило, в результате однократного, но интенсивного повреждающего воздействия, в то время как *хроническое* – протекает медленно и является следствием многократных, но менее интенсивных патогенных влияний.

В зависимости от периода жизненного цикла, на который приходится действие повреждающего агента, повреждение клетки может быть *митотическим* и *интерфазным*.

В зависимости от степени нарушения внутриклеточного гомеостаза повреждение бывает *обратимым* и *необратимым*.

Выделяют два патогенетических варианта повреждения клеток.

1. *Насильственный вариант.* Развивается в случае действия на исходно здоровую клетку физических, химических и биологических факторов, интенсивность которых превышает обычные возмущающие воздействия, к которым клетка адаптирована. Наиболее чувствительны к данному варианту повреждения функционально малоактивные клетки, обладающие малой мощностью собственных гомеостатических механизмов.

2. *Цитопатический вариант.* Возникает в результате первичного нарушения защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов клетки. В этом случае фактором, запускающим патогенетические механизмы повреждения, являются естественные для данной клетки возмущающие стимулы, которые в этих условиях становятся повреждающими. К цитопатическому варианту относятся все виды повреждения клетки вследствие отсутствия каких-либо необходимых ей компонентов (гипоксическое, при голодании, гиповитаминозное, нервнотрофическое, при антиоксидантной недостаточности, генетических дефектах и др.). К цитопатическому повреждению наиболее чувствительны те клетки, интенсивность возмущений, а следовательно, и функциональная активность которых в естественных условиях очень высоки (нейроны, миокардиоциты).

Этиология. Нарушения внутриклеточного гомеостаза, составляющие сущность повреждения клетки, могут возникать как в результате непосредственного воздействия на клетку патогенного агента, так и опосредованно, вследствие нарушений постоянства внутренней среды самого организма.

Непосредственное (первичное) повреждение. В зависимости от происхождения все факторы, способные при взаимодействии с клеткой вызвать ее повреждение, можно разделить на 3 группы:

1. Факторы физической природы. К ним относятся механическое воздействие, высокая и низкая температура, ультрафиолетовые лучи, ионизирующая радиация и др.

2. Факторы химического происхождения. Повреждение клетки могут вызвать неорганические вещества (кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов), низкомолекулярные органические соединения (*фенолы, альдегиды, галогенопроизводные*), высокомолекулярные соединения (гидролитические ферменты, основные катионные белки, иммуноглобулины, комплексы антиген–антитело, комплемент). В настоящее время описано более 20 000 химических соединений, оказывающих повреждающее действие.

3. Факторы биологической природы. К ним относятся микроорганизмы, способные взаимодействовать с клетками организма – вирусы, бактерии, простейшие.

Опосредованное (вторичное) повреждение. Возникает как следствие первичных нарушений постоянства внутренней среды организма. К повреждению клетки приводят гипоксия, гипо- и гипертермия, ацидоз и алкалоз, гипер- и гипоосмия, гипогликемия, гиповитаминозы, повышение содержания в организме конечных продуктов метаболизма, оказывающих токсическое действие (аммиак, билирубин и др.).

Патогенез. Можно выделить 6 групп молекулярных механизмов, *имеющих важное значение в патогенезе повреждения клетки*: липидные, кальциевые, электролитно-осмотические, ацидотические, протеиновые и нуклеиновые.

Липидные механизмы повреждения клетки включают в себя перекисное окисление липидов, активацию мембранных фосфолипаз и детергентное действие свободных жирных кислот.

1. *Перекисным окислением липидов (ПОЛ)* называется свободнорадикальное окисление ненасыщенных жирных кислот, входящих *в состав фосфолипидов клеточных мембран. Инициаторами* ПОЛ являются свободные радикалы, среди которых наибольшее значение имеют: O_2^- – супероксидный анион-радикал (в водной среде находится в виде HO_2^-); OH^* – гидроксильный радикал; H^* – водородный радикал; O_2 – синглетный (возбужденный) кислород, у которого один из электронов перешел на более высокий энергетический уровень.

В процессе повреждения клетки возможны 2 механизма активации ПОЛ.

Первый механизм – избыточное образование первичных свободных радикалов. В такой ситуации имеющиеся в клетке антиоксидантные системы не в состоянии «потушить» реакции ПОЛ. По данному механизму происходит активация ПОЛ в случае повреждающего воздействия на клетку ультрафиолетовых лучей, ионизирующей

радиации, гипероксии, некоторых ядов, в частности четыреххлористого углерода; в условиях сильного стресса (образование свободных радикалов из катехоламинов); при гипервитаминозе Д (образование свободных радикалов в результате процессов аутоокисления эргокальциферола).

Второй механизм активации ПОЛ – нарушение функционирования антиоксидантных систем клетки. В этом случае инициаторами ПОЛ являются первичные свободные радикалы, образующиеся в процессе естественно протекающего обмена веществ. Антиоксидантная недостаточность может быть обусловлена наследственными и приобретенными нарушениями синтеза антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы); дефицитом железа, меди, селена, необходимых для функционирования этих ферментов; гиповитаминозами Е, С; нарушениями пентозного цикла и цикла Кребса, в реакциях которых образуются НАДФН и НАДН, обеспечивающие восстановление истинных и вспомогательных антиоксидантов и, наконец, действием детергентов, вследствие чего нарушается строение липидного бислоя мембран и открывается доступ свободных радикалов к обычно скрытым в гидрофобном слое ненасыщенным жирным кислотам. Независимо от механизма активации ПОЛ в клетке развиваются тяжелые изменения, связанные с нарушениями барьерной и матричной функций клеточных мембран.

2. *Активация мембранных фосфолипаз.* В патогенезе повреждения клетки важное значение имеет чрезмерная активация фосфолипазы A_2 – фермента, осуществляющего гидролитическое отщепление ненасыщенной жирной кислоты – одного из двух гидрофобных хвостов молекулы фосфолипида.

Освободившиеся под действием фосфолипазы A_2 ненасыщенные жирные кислоты (арахидоновая, пентаноевая и др.) расходуются на образование физиологически активных соединений – простагландинов и лейкотриенов. Оставшаяся часть молекулы фосфолипида (лизофосфолипид) имеет лишь один жирнокислотный «хвост», вследствие чего обладает способностью к мицеллообразованию и является очень сильным детергентом. С детергентным действием лизофосфолипидов и связано повреждение клеточных мембран в условиях чрезмерной активации фосфолипазы A_2. Основным фактором, вызывающим такую активацию, является высокая концентрация ионов Са в цитоплазме клетки.

3. *Детергентное действие избытка свободных жирных кислот.* Свободные жирные кислоты в больших концентрациях, так же как и лизофосфолипиды, оказывают детергентное действие и вызывают нарушение липидного бислоя мембран. Можно выделить четыре основных механизма повышения содержания свободных жирных кислот в клетке: 1) усиленное поступление свободных жирных кислот в клетку при гиперлипоцидемии (повышении концентрации свободных жирных кислот в крови), что наблюдается при активации

липолиза в жировой ткани, в частности, при стрессе, сахарном диабете; 2) усиленное освобождение свободных жирных кислот в лизосомах из триглицеридной части липопротеидов, поступающих в клетку, что имеет место в условиях гиперлипопротеинемий, сопровождающих развитие атеросклероза; 3) усиленное освобождение свободных жирных кислот из фосфолипидов мембран под действием уже упоминавшихся мембранных фосфолипаз; 4) нарушение использования клеткой свободных жирных кислот в качестве источника энергии, что отмечается при уменьшении активности ферментов β-окисления и цикла Кребса, а также при гипоксии. Для того чтобы предотвратить повреждающее действие избытка жирных кислот, клетка располагает системой ферментов, которые переводят свободные жирные кислоты в триглицериды. При этом наблюдается не свойственное в норме отложение последних в клетке в виде жировых капель, т.е. возникает жировая дистрофия клетки.

Описанные выше липидные механизмы повреждения приводят к нарушению двух основных функций липидного бислоя клеточных мембран: барьерной и матричной. В основе нарушения *барьерной функции* мембран лежат два основных механизма: ионофорный и механизм электрического пробоя. Первый из них обусловлен появлением в клетке веществ, обладающих свойствами ионофоров, т.е. соединений, способных облегчать диффузию ионов через мембрану благодаря образованию проходимых через ее слои комплексов иона и ионофора. В процессе активации перекисного окисления липидов среди промежуточных продуктов его реакций появляются вещества — ионофоры по отношению к ионам кальция и водорода, в результате чего повышается проницаемость клеточных мембран для указанных ионов. Второй механизм («самопробой») реализуется за счет существующей на многих мембранах (плазматической, внутренней митохондриальной) разности потенциалов. В результате появления гидрофильных продуктов перекисного окисления липидов, а также вследствие детергентного действия лизофосфолипидов и избытка свободных жирных кислот нарушаются электроизолирующие свойства гидрофобного слоя клеточных мембран, уменьшается их электрическая стабильность, что приводит к электрическому пробою мембраны, т.е. к электромеханическому ее разрыву с образованием новых трансмембранных каналов ионной проводимости.

Сущность *матричной функции* липидного бислоя мембран состоит в том, что в нем вмонтированы мембранные ферменты и некоторые специализированные белки. В процессе перекисного окисления липидов нарушается активность мембранных ферментов в связи с изменением их липидного микроокружения, во многом определяющего свойства белковых молекул. Кроме того, в ходе реакций ПОЛ может произойти образование «сшивок» между молекулами белков и фосфолипидов, а также окисление сульфгидрильных групп активных центров, что приводит к необратимой инактивации ферментов.

Кальциевые механизмы. Целый ряд важных патогенетических механизмов повреждения клетки обусловлен повышением концентрации ионов кальция в ее цитоплазме. В основе такого повышения могут лежать 2 механизма: избыточное поступление ионов Са в цитоплазму и нарушение удаления их из цитоплазмы.

Избыточное поступление ионизированного кальция в цитоплазму может осуществляться через неповрежденную плазматическую мембрану в случае повышения градиента его концентрации, например при гиперкальциемии. Однако гораздо чаще поступление кальция в цитоплазму усиливается в результате нарушения барьерной функции мембран, как это имеет место в условиях активации уже рассмотренных липидных механизмов повреждения клетки.

Удаление ионов Са из цитоплазмы нарушается вследствие недостаточности трех основных кальцийтранспортирующих систем клетки: 1) Са-насосов плазматической мембраны и эндоплазматического ретикулума; 2) Na–Ca-обменного механизма и 3) Са-аккумулирующей функции митохондрий.

Нарушение функционирования Са-насосов может быть связано с наследственно обусловленными и приобретенными дефектами белковых компонентов Са-насосов, а также с уменьшением в клетке концентрации АТФ, необходимой для осуществления процессов активного транспорта. Дефицит АТФ в клетке, в свою очередь, закономерно возникает в условиях нарушения энергетического обмена: при недостаточности энергетических источников в клетке, гипоксии, уменьшении активности ферментов гликолиза и цикла Кребса, угнетении процессов клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования. Na–Ca-обменный механизм удаления ионизированного кальция из цитоплазмы обеспечивается энергией градиента концентраций ионов Na по обе стороны плазматической мембраны. Поэтому основной причиной нарушения Na–Ca-обмена является уменьшение указанного градиента, что происходит в условиях нарушения функции Na–K-насоса, создающего этот градиент.

Са-аккумулирующая функция митохондрий является одним из альтернативных путей использования энергии транспорта электронов по дыхательной цепи, когда освобождающаяся энергия идет не на синтез АТФ, а на транспорт ионов Са из цитоплазмы в митохондрии против концентрационного градиента. С учетом этого Са-аккумулирующая функция митохондрий угнетается во всех случаях нарушения процессов транспорта электронов по дыхательной цепи.

Стойкое повышение содержания ионов Са в цитоплазме вызывает ряд важных последствий:

1) нарушение специфических функций клетки, в осуществлении которых принимают участие ионы Са; примером является развитие контрактуры миофибрилл мышечных клеток. При этом утрачивается способность таких клеток к расслаблению, а пересокращенные

Кальциевые механизмы. Целый ряд важных патогенетических механизмов повреждения клетки обусловлен повышением концентрации ионов кальция в ее цитоплазме. В основе такого повышения могут лежать 2 механизма: избыточное поступление ионов Ca в цитоплазму и нарушение удаления их из цитоплазмы.

Избыточное поступление ионизированного кальция в цитоплазму может осуществляться через неповрежденную плазматическую мембрану в случае повышения градиента его концентрации, например при гиперкальциемии. Однако гораздо чаще поступление кальция в цитоплазму усиливается в результате нарушения барьерной функции мембран, как это имеет место в условиях активации уже рассмотренных липидных механизмов повреждения клетки.

Удаление ионов Ca из цитоплазмы нарушается вследствие недостаточности трех основных кальцийтранспортирующих систем клетки: 1) Ca-насосов плазматической мембраны и эндоплазматического ретикулума; 2) Na–Ca-обменного механизма и 3) Ca-аккумулирующей функции митохондрий.

Нарушение функционирования Ca-насосов может быть связано с наследственно обусловленными и приобретенными дефектами белковых компонентов Ca-насосов, а также с уменьшением в клетке концентрации АТФ, необходимой для осуществления процессов активного транспорта. Дефицит АТФ в клетке, в свою очередь, закономерно возникает в условиях нарушения энергетического обмена: при недостаточности энергетических источников в клетке, гипоксии, уменьшении активности ферментов гликолиза и цикла Кребса, угнетении процессов клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования. Na–Ca-обменный механизм удаления ионизированного кальция из цитоплазмы обеспечивается энергией градиента концентраций ионов Na по обе стороны плазматической мембраны. Поэтому основной причиной нарушения Na–Ca-обмена является уменьшение указанного градиента, что происходит в условиях нарушения функции Na–K-насоса, создающего этот градиент.

Ca-аккумулирующая функция митохондрий является одним из альтернативных путей использования энергии транспорта электронов по дыхательной цепи, когда освобождающаяся энергия идет не на синтез АТФ, а на транспорт ионов Ca из цитоплазмы в митохондрии против концентрационного градиента. С учетом этого Ca-аккумулирующая функция митохондрий угнетается во всех случаях нарушения процессов транспорта электронов по дыхательной цепи.

Стойкое повышение содержания ионов Ca в цитоплазме вызывает ряд важных последствий:

1) нарушение специфических функций клетки, в осуществлении которых принимают участие ионы Ca; примером является развитие контрактуры миофибрилл мышечных клеток. При этом утрачивается способность таких клеток к расслаблению, а пересокращенные

миофибриллы подвергаются разрушению под действием активированных избытком кальция протеолитических ферментов; 2) активация фосфолипазы A_2 (см. выше); 3) разобщение окисления и фосфорилирования.

В условиях повышения концентрации ионов Са в цитоплазме данный эффект возникает в результате использования энергии клеточного дыхания не на синтез АТФ, а на транспорт кальция из цитоплазмы в митохондрии. Кроме того, важное значение имеет повышение проницаемости внутренней митохондриальной мембраны под влиянием фосфолипазы A_2, активированной избытком ионов кальция.

Электролитно-осмотические механизмы. Электролитно-осмотические механизмы повреждения клетки обусловлены сдвигами в содержании главных клеточных катионов: Na и К. Выравнивание концентраций этих ионов по обе стороны плазматической мембраны приводит к увеличению внутриклеточной концентрации ионов Na и уменьшению концентрации ионов К в клетке. В основе указанных сдвигов могут лежать два механизма: 1) усиленная диффузия ионов через плазматическую мембрану и 2) нарушение механизмов активного транспорта Na и К, обеспечивающих поддержание концентрационных градиентов указанных ионов.

Усиление диффузии ионов Na в клетку и выход ионов К из клетки могут происходить как через неповрежденную плазматическую мембрану в условиях общих нарушений водно-электролитного обмена в организме (гипернатриемия, гипокалиемия), так и при нарушении барьерной функции плазматической мембраны. Перемещение ионов Na и К в этих случаях осуществляется через имеющиеся и вновь образовавшиеся каналы ионной проводимости за счет существующих концентрационного и электрического градиентов.

Основу нарушений активного транспорта ионов Na и К через плазматическую мембрану составляет недостаточность Na–K-насосов. Главной причиной нарушений работы этих механизмов является дефицит АТФ, за счет энергии которой достигается перемещение ионов Na и К против электрохимического градиента. Поскольку основным источником АТФ для Na–K-насосов является гликолиз, то нарушение этого процесса при недостаточном поступлении глюкозы в клетку или уменьшении активности соответствующих ферментов будет приводить к рассматриваемым здесь электролитным сдвигам. Причиной нарушения функции Na–K-насосов может быть также изменение свойств липидного бислоя наружной клеточной мембраны и, в частности, увеличение содержания в нем холестерина, что наблюдается при атеросклерозе. Угнетение работы Na–K-насосов вызывается и целой группой специфических ингибиторов Na–K-АТФазы (строфантин, оубаин и др.).

Сдвиги электролитного состава клетки в процессе ее повреждения проявляются развитием ряда изменений, среди которых наиболее

важными являются: 1) потеря клеткой электрического мембранного потенциала (потенциала покоя); 2) отек клетки и 3) осмотическое растяжение мембран, приводящее к нарушению их барьерной функции.

Ацидотические механизмы. В основе этой группы механизмов повреждения лежит увеличение концентрации ионов водорода в клетке, т.е. внутриклеточный ацидоз.

Развитие внутриклеточного ацидоза может быть обусловлено следующими механизмами: 1) избыточным поступлением ионов водорода в клетку из внеклеточной среды, что наблюдается в условиях общих нарушений кислотно-основного гомеостаза в организме при декомпенсированных газовом и негазовом ацидозе; 2) избыточным образованием кислых продуктов в самой клетке, что отмечается при активации гликолиза (молочная кислота), нарушениях цикла Кребса (три- и дикарбоновые кислоты), гидролитическом расщеплении фосфолипидов клеточных мембран (жирные кислоты, фосфорная кислота), усиленном распаде свободных адениновых нуклеотидов (фосфорная кислота); 3) нарушением связывания ионов водорода в результате недостаточности буферных систем клетки; и, наконец, 4) нарушением выведения ионов водорода из клетки при недостаточности Na–H-обменного механизма цитоплазматической мембраны, а также в условиях расстройства местного кровообращения в ткани.

Повышение внутриклеточной концентрации ионов водорода приводит к развитию ряда изменений: 1) нарушению функциональных свойств белков (ферментов, сократительных и др.) в результате изменений конформации их молекул; 2) активации лизосомальных гидролитических ферментов; 3) повышению проницаемости клеточных мембран вследствие изменения жидкостного состояния мембранных липидов.

Протеиновые механизмы включают в себя: 1) ингибирование ферментов (обратимое и необратимое); 2) денатурацию, т.е. нарушение нативного строения белковых молекул в результате изменений вторичной и третичной структуры белка, обусловленных разрывом нековалентных связей, и 3) протеолиз, осуществляющийся под действием лизосомальных гидролитических ферментов (катепсинов) и Са-активируемых протеаз.

Основу **нуклеиновых механизмов повреждения** клеток составляют нарушения 3 процессов: репликации ДНК, транскрипции и трансляции.

На *субклеточном уровне* реализация рассмотренных выше молекулярных механизмов повреждения клетки приводит к нарушению строения и функции отдельных ее органелл. Поскольку большинство из них относится к мембранным образованиям, то универсальным механизмом повреждения субклеточных структур является нарушение проницаемости и целостности клеточных мембран. Суммируя приведенные в этом разделе сведения, можно выделить 5 ос-

новных механизмов повреждения мембран: 1) перекисное окисление липидов; 2) активация фосфолипаз; 3) осмотическое растяжение мембран; 4) адсорбция белков на мембране (например, комплексов антиген–антитело); 5) изменение фазового состояния мембранных липидов (ацидоз, изменения температуры).

Повреждение цитоплазматической мембраны может проявляться нарушениями ее барьерной функции, расстройствами систем активного транспорта веществ (Na–K- и Ca-насосов, Na–Ca- и Na–H-обменных механизмов и др.); изменениями белков, образующих специфические каналы ионной проводимости; повреждением рецепторных макромолекул, воспринимающих внешние регуляторные сигналы; нарушениями белковых комплексов, осуществляющих межклеточные взаимодействия и, наконец, изменениями гликопротеидов, определяющих антигенность клетки.

Наиболее характерными проявлениями повреждения митохондрий являются эффект разобщения окисления и фосфорилирования и угнетение клеточного дыхания.

Основным патогенетическим фактором разобщения окисления и фосфорилирования является нарушение барьерной функции внутренней митохондриальной мембраны, в результате чего не может быть реализован постулированный Митчелом хемиосмотический механизм сопряжения клеточного дыхания и ресинтеза АТФ. Повышение ионной проницаемости внутренней митохондриальной мембраны делает неэффективной работу водородной «помпы», приводит к падению электрохимического градиента, энергия которого обеспечивает в норме ресинтез АТФ в определенных точках митохондриальной мембраны благодаря встроенным здесь сложным АТФ-азным комплексам. Ситуация усугубляется также и тем, что переход ионов Na и K в митохондриальный матрикс закономерно сопровождается набуханием и лизисом митохондрий. Это, в свою очередь, приводит к растяжению митохондриальной мембраны и, как следствие, к еще большему нарушению ее барьерных функций. В результате такого «порочного круга» разобщение окисления и фосфорилирования приобретает стойкий характер.

Повреждение эндоплазматического ретикулума проявляется нарушениями свойственных ему многочисленных функций: синтетической, детоксикационной, депонирующей и др. *Повреждение лизосом* сопровождается выходом и активацией многочисленных гидролитических ферментов, в результате чего повреждение клетки становится необратимым, происходит ее аутолиз.

С *повреждением микротрубочек и микрофиламентов* могут быть связаны изменение формы клетки, нарушение ее подвижности, угнетение процессов клеточного деления.

Все многообразные защитно-компенсаторные реакции клетки в ответ на ее повреждение можно условно разделить на 2 группы: 1) направленные на восстановление нарушенного внутриклеточного гомеостаза и 2) направленные на создание функционального покоя

поврежденной клетки. Первая группа включает в себя активацию механизмов активного транспорта ионов, репаративный синтез поврежденных компонентов клетки, усиленную регенерацию антиоксидантных систем и др. Непременным условием реализации этих механизмов является достаточное энергетическое обеспечение клетки. Это достигается, с одной стороны, повышением интенсивности энергетического обмена (активация гликолиза, клеточного дыхания, пентозного цикла), а с другой — перераспределением имеющихся в клетке энергетических ресурсов.

Вторая группа реакций направлена на то, чтобы устранить возможные дополнительные сдвиги внутриклеточного гомеостаза при действии физиологических нервных и гуморальных возмущающих факторов (стабилизация повреждения) и свести к минимуму энергетические траты на выполнение специфических функций клетки, обеспечив таким образом энергетические ресурсы для восстановления нарушенного гомеостаза. Примером может служить образование в поврежденной клетке простагландинов, которые ингибируют аденилатциклазу и тем самым «охраняют» клетку от действия целого ряда медиаторов и гормонов (катехоламинов, тироксина и др.). При полном дефосфорилировании АТФ образуется аденозин, который, являясь естественным блокатором кальциевых каналов плазматической мембраны, препятствует запуску Са-опосредуемых клеточных функций. Все перечисленные изменения, направленные на создание функционального покоя поврежденной клетки, имеют двойное значение. С одной стороны, они являются защитно-компенсаторными для самой клетки, поскольку помогают ей выжить в условиях действия повреждающего агента, а с другой — имеют неблагоприятное значение для организма в целом, особенно если происходят в клетках жизненно важных органов.

Глава IX. СТАРЕНИЕ

Продолжительность индивидуальной жизни многоклеточных организмов ограничена определенным, характерным для каждого вида временным пределом, после которого наступает смерть. В большинстве случаев этому предшествует прогрессирующее необратимое нарушение функций, следствием которого является снижение способности организма адаптироваться к окружающей среде и увеличение вероятности заболевания и смерти. Следовательно, ***старение – это процесс прогрессирующего снижения функциональных способностей организма после достижения им зрелости.***

Любой живой организм с момента возникновения и на протяжении всей жизни претерпевает определенные изменения в структуре, обмене, функции и поведении, последовательно проходя этапы эмбрионального и постэмбрионального развития, зрелости и старости, неизбежно заканчивающиеся смертью. Старость и смерть неотвратимо наступают даже в том случае, если организм находится в максимально благоприятных условиях среды обитания и обеспечен хорошей пищей. Несмотря на то что, как известно, воздействия среды могут оказывать некоторое модифицирующее влияние на темп и характер возрастных изменений, значительно затормозить процесс старения и тем более обратить его вспять пока никому не удается, что свидетельствует скорее о внутренней природе этого процесса.

Неизбежность старческих изменений и фатальность смерти, желание задержать уходящую и вернуть прошедшую молодость издавна волновали человеческий ум и будили воображение. Нет числа легендам, фантастическим поэтам и необоснованным рекомендациям, пришедшим из глубины веков и не исчезающих в наши дни, которые сулят быстрое достижение длительной молодости, долголетие и избавление от болезней. Чаще всего эти методы «омоложения» наивны и в лучшем случае достойны внимания. Однако они могут оказаться потенциально опасными для здоровья. Такого рода рекомендации должны быть основаны только на научном понимании механизмов старения и всесторонней экспериментальной проверке.

Научный подход к проблеме старения стал развиваться сравнительно недавно. Одним из первых исследователей, серьезно изучавших эту проблему, был И.И.Мечников. Многое сделали для изучения старения Броун-Секар, А.А.Богомолец, А.В.Нагорный, Верцар.

Особое внимание привлекает изучение старения в наши дни. Одной из причин этого является бурное развитие биологической науки, появление новых методических подходов, позволивших проникнуть в сокровенные тайны живого организма, понять основные законы его развития и жизнедеятельности и поставить, таким образом, вопрос о причинах и механизмах старения на экспериментальную основу.

Другая причина связана с тем, что впервые за всю историю медицинской науки, несмотря на огромные достижения в понимании, распознавании и лечении болезней, средняя продолжительность жизни человека, приблизившись в экономически развитых странах (США, страны Европы, Япония) к 70 годам, либо перестала увеличиваться, либо увеличивается чрезвычайно медленно. Действительно, начиная с каменного века, когда средняя продолжительность жизни едва достигала 18 лет, на протяжении всей истории развития человеческой цивилизации средняя продолжительность жизни неуклонно увеличивалась, особенно быстро начиная с конца прошлого и до середины нынешнего столетия. Этому способствовали улучшение гигиенических условий жизни, рационализация питания и значительные успехи медицины, главным образом в области борьбы с инфекционными болезнями. Это привело к значительному уменьшению детской смертности, снижению смертности в других возрастных группах и способствовало увеличению пропорции пожилых и старых людей в обществе. В свою очередь, такое изменение демографической структуры популяции поставило ряд медицинских и социальных проблем. Так, в возрасте старше 65 лет каждые 6 из 7 человек страдают одним хроническим заболеванием, а чаще – несколькими. В дальнейшем доля здоровых лиц еще более уменьшается. Для старости характерно одновременное наличие нескольких серьезных заболеваний – мультиморбидность. Больные старших возрастов составляют значительную часть контингента лечебных учреждений, на каждого из них приходится в среднем три с половиной диагноза, хотя встречаются лица, страдающие одновременно 10–12 различными болезнями.

Стареющий человек хуже приспосабливается к быстро изменяющимся условиям жизни и производственного процесса. С возрастом уменьшается производительность труда, увеличивается число нетрудоспособных членов общества. Во многих странах пропорция старых людей уже превышает 13%, а в ряде даже 20% и имеет тенденцию к дальнейшему росту. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к началу следующего тысячелетия подобное постарение населения охватит практически все страны мира. Более остро стоят вопросы жизнеустройства, лечения и ухода за старыми, нетрудоспособными, зачастую больными членами общества. Все это ставит неотложную задачу изучения старения во всех его аспектах: биологическом, медицинском и социальном. Вот почему так бурно в настоящее время развиваются *геронтология* – наука о старении и *гериатрия* – наука о болезнях лиц пожилого и старческого возраста.

Как уже было сказано, старение характеризуется двумя основными, связанными между собой признаками: снижением приспособляемости к влияниям окружающей среды и увеличением вероятности смерти с возрастом. Как правило, смерть наступает не от старости как таковой, а от различных заболеваний и вредностей, которые обрушиваются на ослабленный, вяло сопротивляющийся старческий организм. Продолжительность жизни зависит от взаимодействия двух групп факторов – внешних и внутренних; характера и интенсивности неблагоприятных влияний окружающей среды и снижения адаптационных и компенсаторных способностей физиологических систем.

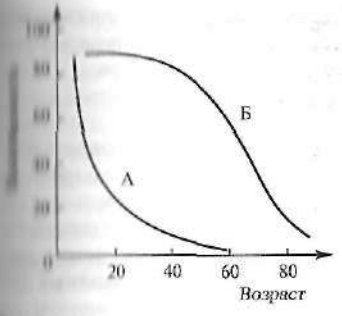


Рис. 9.1. Кривые выживаемости при постоянно высокой смертности (А) в популяции, подверженной старению (Б) (по Комфорту, 1967).

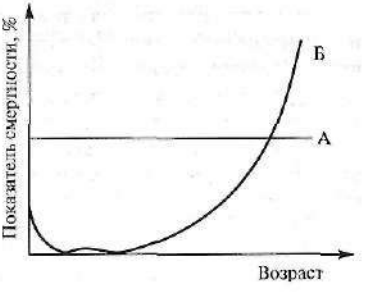


Рис. 9.2. Динамика показателя смертности в нестареющей популяции с постоянно высокой смертностью (А) и в популяции, подверженной старению (Б).

Можно себе представить такие крайние ситуации, при которых выживаемость когорты (группы организмов, родившихся в одно время) будет зависеть только от действия внешних факторов (при постоянстве внутренних) или только от внутренних (при незначительном влиянии внешних вредностей). Кривые выживаемости когорты при этом будут отличаться, имея в первом случае экспоненциальную, а во втором – прямоугольную форму. В привилегированных человеческих сообществах и странах с низким жизненным уровнем кривые выживаемости приближаются к первому типу (рис. 9.1, А), в то время как в экономически развитых странах эти показатели больше соответствуют второму типу (Б). Точно так же животные, содержащиеся в благоприятных условиях питомника, имеют кривую выживаемости типа Б, в то время как их дикие собратья имеют мало шансов дожить до возраста, соответствующего старости.

Расчеты показывают, что если бы у человека при уровне вредностей, соответствующем современному, приспособляемость и сопротивляемость различным видам стресса сохранились на максимальном уровне, который был у него в 11-летнем возрасте, то почти половина ныне живущих людей могла бы надеяться прожить до 800 лет, а максимальная продолжительность жизни достигала бы 22 000 лет. *Но это далеко не так, и лишь очень редкие лица доживают* до 100 лет.

Анализ смертности в человеческой популяции показывает, что кривая выживания характеризуется следующими фазами. Первая фаза отражает быстрое снижение смертности в младших возрастных группах, достигающее минимальной величины в период, предшествующий половому созреванию. За ней следует фаза более или менее постоянного показателя смертности или незначительного медленного повышения ее. Третья фаза, охватывающая возраст от 35 до 90 лет, характеризуется экспоненциальным увеличением смертности. У человека в этой фазе вероятность смерти удваивается примерно каждые 8 лет. Для многих видов животных, содержащихся в стандартных благоприятных условиях, зависимость смертности от возраста также

близка к экспоненциальной. Такой увеличивающийся показатель смертности при сохранности уровня внешних воздействий обусловлен теми внутренними изменениями в организме, которые вызываются старением.

ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ПРИ СТАРЕНИИ

Сопровождающие старение изменения могут быть определены на различных уровнях биологической организации: целого организма, отдельных его систем, составляющих их клеток и отдельных химических веществ. Общими признаками, характеризующим эти изменения, являются увеличение их вариабельности с возрастом, разновременность их проявления у различных особей в различных физиологических системах и клетках, известное под названием *гетерохронности* и *гетеротопности старения*. Эта вариабельность признаков старения наблюдается даже в том случае, если используются высокоинбредные, генетически однородные животные, содержащиеся в однотипных условиях, когда различия в жизненном опыте и генетических свойствах сведены до минимума.

На уровне целостного организма, кроме хорошо известного характерного внешнего вида старого организма, возрастные изменения проявляются в виде уменьшения способности переносить нагрузку, например выполнять физическую работу. В экспериментах на крысах было показано, что выживаемость животных при длительном содержании в условиях пониженной температуры, способность производить работу при повышенной окружающей температуре, выживаемость при кровопотере линейно уменьшаются с возрастом. Число животных, выживающих при стандартной нагрузке, с возрастом уменьшается, снижается также та величина нагрузки, которая приводит животных к смерти. После достижения определенного критического возраста способность к адаптации снижается настолько значительно, что организм неминуемо погибает если не от одной, так от другой причины. Такое положение обусловлено критическим уровнем нарушения контроля за гомеостазом организма.

Изменения систем при старении. Несомненно, что снижение приспособляемости организма при старении обусловлено теми изменениями, которые наблюдаются в функционировании отдельных систем. Функция большинства из них линейно уменьшается с возрастом, хотя иногда это может быть выявлено только при нагрузке, например способность поддерживать постоянную температуру тела, уровень глюкозы или pH крови.

В *нервной системе* старение характеризуется уменьшением числа нервных клеток и увеличением глиальных элементов в некоторых слоях коры большого мозга при неизмененности этих элементов в других областях мозга. В теле нейронов накапливается особое пигментное вещество – липофусцин. Изменяются функциональные свойства нейронов – уменьшается скорость проведения импульса по нерву, ослабляется синтез медиаторов в нервном окончании и снижается рефлекторная деятельность. Нарушаются также сложные функ-

ной высшей нервной деятельности – ослабляется память, уменьшается творческая активность и способность к обучению, а также поведение в целом. В то же время ряд так называемых выкристаллизовавшихся достижений, таких как словарный запас, здравый смысл, общий объем знаний, сравнительно мало изменяются с возрастом.

Биологическое значение возрастных изменений в различных структурах мозга неодинаково. Особое значение для организма имеет старение тех его отделов, которые через функцию вегетативной нервной и эндокринной систем обеспечивают регуляцию деятельности различных органов и постоянство внутренней среды организма. В этом смысле большое внимание уделяется гипоталамусу, возрастные изменения функции которого, по мнению некоторых исследователей, являются определяющими в возникновении нарушений в других системах и в первую очередь в эндокринной.

Функция *эндокринной системы* при старении изменяется существенным образом. Это проявляется как изменением уровня отдельных гормонов, так и изменением чувствительности органов-мишеней к их регуляторному действию. Нарушается также взаимодействие между эндокринными железами, что обусловливает сложную перестройку работы всей системы в целом. Наиболее заметно ослабление функции половых желез, что в свое время привело к попыткам «омоложивания» путем пересадки половых желез (Броун-Секар, С. А. Воронов), которые, однако, не дали ожидаемых результатов. При старении наряду с угнетением репродуктивной функции снижается выработка половых гормонов и повышается порог чувствительности гипоталамуса к их тормозящему действию, следствием чего является значительное увеличение продукции гонадотропных гормонов гипофиза.

Нарушаются взаимосвязи в системе гипофиз–надпочечники, уменьшается ответ надпочечников на тропные гормоны гипофиза, так же как и ответ гипофиза на уровень кортикостероидов в крови, снижается выработка 17-кетостероидов, качественно изменяются и уменьшаются в числе рецепторы к кортикостероидам на клетках-мишенях (лимфоцитах, гепатоцитах и др.). Вероятно, именно этими явлениями в значительной степени может быть объяснено снижение сопротивляемости в старости к различным видам стресса.

Снижается тиреоидная регуляция обменных процессов вследствие угнетения тиреотропной функции гипофиза, ослабления деятельности щитовидной железы и реакционной способности тканей. В этом могут участвовать также неизвестные тормозящие вещества, вырабатываемые стареющим гипофизом.

При старении вследствие снижения функциональных возможностей поджелудочной железы, ингибирования инсулина в крови и ослабления реакционной способности тканей нарушается инсулиновая обеспеченность организма, что может вызвать изменение регуляции углеводного и жирового обменов в различных тканях стареющего организма.

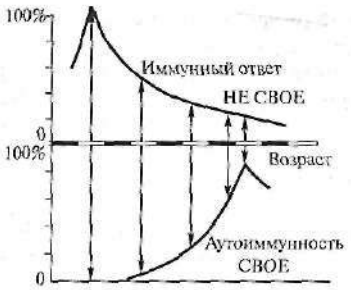


Рис. 9.3. Изменения иммунных реакций в зависимости от возраста: снижение иммунного ответа на чужеродные антигены («не свое»), повышение аутоиммунных реакций («свое»).

Значительные возрастные изменения претерпевает вилочковая железа (тимус). Ее размеры неуклонно уменьшаются и функциональная активность снижается, начиная с момента полового созревания. При этом значительно изменяется структура органа – уменьшается число лимфоцитов, особенно в коре его, изменяются число и характер эпителиоретикулоцитов, исчезают тельца Гассаля. Эти изменения существенно отражаются на функции иммунной системы.

Изменения *иммунной системы* при старении характеризуются двумя основными группами явлений: снижением реактивности на чужеродные антигены (иммунная недостаточность) и появлением иммунных реакций против антигенов собственных тканей (аутоиммунность) (рис. 9.3).

Эти изменения происходят на фоне относительно небольших отклонений в содержании основных классов лимфоцитов, плазмоцитов и при повышении концентрации иммуноглобулинов в крови и вероятно, обусловлены регуляторными нарушениями в иммунной системе. Они ведут к ограничению возможности поддерживать постоянство антигенного состава организма, аутоагрессии против компонентов собственного организма и тесно связаны с возникающей в позднем возрасте патологией. Действительно, такие характерные для старения патологические процессы, как повышенная чувствительность к инфекциям, предрасположенность к образованию злокачественных опухолей, старческий амилоидоз, заболевания сосудов, в том числе и атеросклеротического типа, некоторые дегенеративные заболевания мозга, нарушения функций поджелудочной и щитовидной желез, некоторые виды B_{12}-фолиеводефицитной анемии в большей или меньшей степени связаны с возрастными изменениями иммунитета.

Особое место в этом ряду занимают активизация хронической вирусной инфекции, расторможение генома вирусов, интегрированного в геноме организма хозяина. С одной стороны, это способствует протеканию инфекционного процесса по типу медленных инфекций, с чем связывают ряд видов старческой патологии мозга, аутоиммунные процессы, с другой – может вести к опухолевой трансформации клеток. Защита старого организма существенно ослабляется также в связи с нарушениями механизмов детоксикации в системе микросомального окисления, снижения активности и способности к индукции у ферментов системы цитохромов Р-450, главным

печени. Это делает старческий организм уязвимым не только в отношении ядов, но и различных лекарственных веществ.

Значительные изменения развиваются при старении в *системе соединительной ткани*. Этим изменениям в свое время большое значение придавал А.А.Богомолец, считая, что возраст человека определяется состоянием его соединительной ткани. При этом изменяется клеточный состав и зависящее от него соотношение основных структурных макромолекул межклеточного матрикса. Увеличивается количество соединительной ткани в различных органах – *печени, сердце, почках, уменьшается содержание структурных* гликопротеидов и протеогликанов, снижается число эластических волокон при увеличении содержания коллагена. Этот «старческий» коллаген плохо растворим, его молекула стабилизирована внутримолекулярными связями – «сшивками», что ведет к *ухудшению механических свойств соединительной ткани*, склерозу органов. Оказывая трофическое и регулирующее влияние на функцию специализированных клеток, соединительнотканная строма органа способна воздействовать на работу соответствующего органа. С нарушением *функции соединительной ткани связаны возрастные изменения* сосудов и органов движения и опоры. Нарушаются структура и минерализация костной ткани, суставных и межпозвонковых хрящей, что ведет к нарушению прочности скелета, его деформации, которая в значительной степени обусловливает характерную старческую осанку.

Снижаются и репаративные функции соединительной ткани. Известно, что заживление ран, переломов и других повреждений в старческом возрасте происходит хуже, чем в молодом.

Закономерные изменения возникают при старении в системе кровообращения. Они относятся как к работе сердца, так и к структуре и функции сосудов. Уменьшаются минутный объем сердца и сила сокращения желудочков (примерно на 1% в год), повышается общее периферическое сопротивление сосудов (на 1,7% в год). Уменьшается густота сети капилляров в тканях, вследствие утолщения базальной мембраны стенки капиллярных сосудов, особенно в легких, ослабляется способность к диффузии веществ из крови в ткани и в обратном направлении. Все это ухудшает перфузию тканей кровью, снабжение их кислородом. Повышается артериальное давление. Сердце хуже компенсирует повышенную нагрузку и менее способно к гипертрофии. Сосуды становятся менее эластичными, в них развиваются склерозирующие процессы. Возрастает частота поражения сосудов атеросклерозом. С возрастом нарушается также нервно-гормональная регуляция функции сердца и сосудов, что может легко привести к нарушению сосудистого тонуса (артериальная гипертензия), деятельности сердца.

Ослабление функции наблюдается и в других системах: ухудшается *регенераторная способность кроветворных органов*, уменьшаются показатели функций почек и сужаются границы их

приспособляемости, снижается секреторная активность пищеварительных желез, угнетаются мышечная сила и функция анализаторов.

Однако процесс старения нельзя свести только к ослаблению всех функций организма, так как параллельно происходит в определенных пределах приспособление к новым условиям. Это значит, что наблюдаемые процессы не являются простым отражением регрессивных изменений, а представляют собой сложный сплав внутренне противоречивых явлений нарушения функций и их компенсации.

Изменения клеток при старении. Организм человека, так же как и других позвоночных, состоит из клеток, обладающих разной способностью к делению и продолжительностью жизни. Одни из клеток постоянно или периодически делятся, давая начало короткоживущим специализированным клеткам. К таким, митотическим, клеткам можно отнести стволовые клетки костного мозга, сперматогонии, базальные клетки эпителия, примитивные клетки крипт кишок, а также такие дифференцирующие клетки, как эритробласты, миелобласты, сперматоциты. Другие – зрелые, высокоспециализированные, клетки в норме не делятся или делятся редко, но в определенных условиях способны к быстрому делению. К таким, обратимо постмитотическим, клеткам относятся фиброциты, хондроциты, остеоциты, клетки эндотелия, печени, почек и других органов. И, наконец, третьи клетки – необратимо постмитотические, высокодифференцированные, не способны делиться ни при каких условиях. В свою очередь, эти клетки могут быть подразделены на короткоживущие (эритроциты, гранулоциты, эпителиальные клетки, сперматозооны) и долгоживущие (клетки нервной и мышечной ткани, овоциты).

Старение митотических клеток может проявляться уменьшением их числа и изменением способности к делению. Действительно, установлено умеренное уменьшение числа стволовых клеток костного мозга и крипт кишок с возрастом. Выявлено также изменение деления этих клеток, проявляющееся удлинением митотического цикла и нарушением динамики роста их популяции. При этом затруднены вступление этих клеток в митотический цикл (блок G_0/G_1), переход от пресинтетической фазы к синтезу ДНК (блок G_1/S), замедлен синтез ДНК и переход к митозу (блок G_2/M).

Интересно, что пересадка стволовых клеток старого животного молодому реципиенту в ряде случаев приводит к исчезновению у них признаков старения и продукции нормальных постмитотических клеток, что особенно выявляется при длительном наблюдении за такими клетками. И наоборот, трансплантация стволовых клеток молодого организма старому реципиенту приводит к их быстрому постарению, что указывает на роль среды, окружающей клетки. В частности, установлено, 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*. Численный состав клеток определенного типа поддерживается на постоянном уровне двумя противоположно направленными группами влияний: стимулирующими (митогены) и тормозящими, в том числе исходящими от самих размножающихся клеток (кейлоны). При старении не только уменьшается выработка как первых, так и вторых веществ, но и значительно снижается чувствительность к ним делящихся клеток. Это сопровождается ослаблением контроля за размножением клеток настолько, что *наряду со снижением пролиферации можно нередко наблюдать тенденцию* к некоординированному избыточному размножению клеток. Возможно, это явление лежит в основе предрасположенности старого организма к возникновению опухолей.

Интересные результаты были получены при длительном изучении размножения клеток в культуре (Хейфлик). Если фибробласты новорожденного, помещенные в соответствующую культуральную среду, по мере роста клеточного пласта переносить в новые чашки, то они, дав около 50 удвоений клеточной массы, неизбежно гибнут. *При культивировании фибробластов, взятых у лиц разного возраста*, было показано, что число удвоений, которое можно получить в культуре, уменьшается по мере увеличения возраста донора клеток. Это позволило заключить, что в ядре каждой клетки заложен механизм старения, ограничивающий количество деления клетки, который, однако, может быть утерян при трансформации клеток в опухолевые. Работы, выполненные в последние годы, принесли факты как подтверждение, так и опровергающие высказанную точку зрения. В частности, у некоторых видов животных с короткой видовой *продолжительностью жизни, число удвоений, которые могут дать их* клетки в культуре, значительно превышает таковое у видов с большой продолжительностью жизни (крысы, 2–2,5 года, 100 удвоений; человек, 70–85 лет, 50 удвоений).

В ряде экспериментальных моделей удалось получить нетрансформированные бессмертные клеточные клоны. Морфологические и биохимические изменения, наблюдаемые в клетках, стареющих в организме и в культуре, несколько различаются. Все это дает основание большинству исследователей рассматривать лимит клеточных *делений как интересный феномен дифференцировки фибробластов* в культуре, который не имеет прямого отношения к старению, как таковому.

Старение обратимо постмитотических клеток изучено гораздо меньше. Известно, что в ответ на повреждение (ранение, резекция части печени) или увеличение нагрузки (односторонняя нефрэктомия) способность этих клеток к пролиферации при старении уменьшается. При этом пропорционально возрасту увеличивается время между поступлением стимулирующего сигнала и началом клеточной пролиферации (лаг-период). Изменяется и функция этих клеток,

о чем можно судить хотя бы по изменению функции тех органов, в состав которых они входят. Но поскольку функция органа является следствием взаимодействия многих типов клеток, входящих в его состав (стромы и паренхимы, в частности), а также влияния нервной и гуморальной регуляции, однозначная трактовка обнаруженных изменений нередко бывает затруднительна.

У *короткоживущих необратимо постмитотических клеток* старением часто называют их дифференцировку и последующие изменения, ведущие к гибели клетки. Такое старение, очевидно, происходит многократно в течение жизни организма и наблюдается как в молодом, так и в любом другом возрасте и его необходимо отличать от изменений, происходящих с этими клетками в старом организме. При этом сравнительно небольшие изменения обнаруживаются в таких клетках, как эритроциты, снижается фагоцитарная и бактерицидная активность нейтрофильных гранулоцитов. Уменьшается способность к оплодотворению и повышается частота хромосомных нарушений в сперматозоидах.

Долгоживущие постмитотические клетки могут оказаться очень важным элементом в механизме старения, так как они существуют на протяжении всего времени жизни организма и старение организма в значительной степени может быть обусловлено возрастными изменениями именно этих клеток. Так как в постнатальном периоде эти клетки не делятся и не способны к замещению, то даже их случайная гибель ведет к безвозвратной утрате функционирующих единиц. Такая утрата клеток определяется в пирамидных клетках коры лобной доли и клетках Пуркинье мозжечка, в миокарде и скелетной мышечной ткани. Оставшиеся клетки вынуждены нести повышенную нагрузку, и поэтому в них можно обнаружить наряду с атрофичными гипертрофичные клетки. Известно, что стареющие клетки хуже отвечают на нагрузку, в них продолжительнее латентный период, длительнее и менее совершенен период восстановления.

Для клеток старых животных характерны морфологические и функциональные изменения. К ним относятся изменения структуры ядра, увеличение размеров и нарушение строения митохондрий, уменьшение белоксинтезирующего аппарата (рибосом), увеличение числа и размеров лизосом, утолщение плазматической мембраны.

Очень часто в клетках накапливаются вакуоли с непереваренными остатками мембран клеточных органелл, липофусцин. Снижен энергетический обмен, уменьшено внутриклеточное содержание калия, что вызывает снижение мембранного потенциала и связанных с ним функций возбудимости и проводимости. Изменяются чувствительность и ответ клеток на регуляторные влияния, взаимодействие клеток друг с другом. Диапазон колебаний этих изменений в различных клетках довольно широкий.

Изменения молекул. Старение сопровождается накоплением веществ, которые в молодом возрасте встречаются только в патологи-

ных состояниях. Так, внутриклеточно накапливается липофусцин, в клетках макрофагоцитарной системы – гемосидерин. Между клетками появляются скопления амилоида, который можно обнаружить у всех людей после 80 лет. Для старческого амилоидоза характерна триада: амилоидоз мозга, сердца и панкреатических островков. *Молекулы коллагена* становятся более стабильными, менее растворимыми, легко подвергаются тепловому сокращению вследствие накопления межмолекулярных сшивок. Накапливаются неактивные, лишенные специфической активности молекулы *ферментов, хотя суммарная ферментативная активность изменяется* неоднозначно: наряду со снижением активности одних ферментов у других она повышается, а у третьих остается неизменной. Но, вероятно, самыми интересными и биологически значимыми могли бы быть изменения, происходящие при старении в *молекулах ДНК и РНК* – носителей генетической информации. Однако до настоящего времени однозначных изменений в этих молекулах установить не удалось. Обнаружены повышение прочности связи ДНК с гистонами и металлами, более легкая фрагментация ДНК при некоторых химических воздействиях, увеличение частоты хромосомных аберраций, изменение синтеза некоторых видов РНК, нарушение системы ферментов, репарирующих повреждения ДНК.

При анализе возрастных изменений, регистрируемых в системах различной сложности, обращают на себя внимание большая их выраженность и определенность на более высоких уровнях организации по сравнению с низшими. И хотя основные процессы, характеризующие старение, вероятно, происходят на низших уровнях организации – молекулярном и клеточном, возрастные изменения *проявляются в большей степени там, где требуется интегральная* активность многих элементов – физиологических систем и организма в целом. При этом эффективность многих процессов в большой степени зависит от сохранности механизмов регуляции, способствующих поддержанию гомеостаза.

СТАРЕНИЕ И БОЛЕЗНИ

Как следует из изложенного выше, старение приводит к неуклонному снижению практически всех функций организма. Это значительно ограничивает его способность адаптироваться к изменениям, компенсировать нарушенные функции, может привести к выходу жизненно важных показателей за пределы, обеспечивающие сохранение постоянства внутренней среды организма, и возникновению патологии. Совершенно ясно, что наблюдаемая в старости повышенная частота различных патологических процессов является не только следствием неблагоприятных влияний, действующих на организм в течение жизни. Основу повышенной заболеваемости людей старшего возраста необходимо искать *в возрастных изменениях клеток, систем и органов*, а болезни старости внутренне присущи процессу старения, хотя глубинные

механизмы, связывающие возраст и патологию, во многом остаются неясными.

Течение патологических процессов в старческом возрасте во многом отличается от такового в более молодом. В связи со значительным уменьшением резервных возможностей старого организма степень компенсаторных процессов, гипертрофии и регенерации менее выражена. Это делает организм в старости более уязвимым, менее способным к борьбе с болезнью. Нарушение выработки и рецепции гормонов и медиаторов, искажение ответа на них обусловливают, например, менее выраженную лихорадочную реакцию, воспалительный процесс, вяло протекающий общий адаптационный синдром. Зачастую преобладающими являются процессы повреждения, а не защиты.

Для старения характерным является определенный «спектр» основных заболеваний: сердечно-сосудистых, злокачественных опухолей, инфекций, дегенеративных заболеваний мозга и внутренних органов, диабета. С увеличением возраста вероятность тяжелых, ведущих к смерти заболеваний неуклонно растет. Так, смертность в результате сердечно-сосудистых заболеваний в течение каждого десятилетия увеличивается в 2–3 раза. Столь же закономерно увеличивается смертность вследствие инфекционных болезней и рака. Такова же картина смертности и у исследованных животных. Правда, заболевание атеросклерозом не является характерным для большинства животных (хотя спонтанный атеросклероз учащается при старении у слонов, китов, свиней, человекообразных обезьян, кур и голубей), но увеличивается число других видов поражения сосудов, например узелкового периартериита и склероза гломерулярного аппарата почек у грызунов и собак. Что же касается числа опухолей, дистрофических изменений внутренних органов, остеопороза и заболеваний суставов, то оно, как и у людей, неуклонно повышается с возрастом.

По самым оптимистическим прогнозам, полная победа над сердечно-сосудистыми заболеваниями и опухолями приведет к увеличению средней продолжительности жизни человека на 10–12 лет. Учитывая тесную зависимость этих заболеваний от происходящих при старении изменений в организме, вероятно, более эффективными окажутся мероприятия, направленные на замедление возрастных изменений.

С этой точки зрения интересно рассмотрение вопроса о скорости старения у различных индивидуумов одного и того же вида. Продолжительность жизни, как уже было сказано, зависит от взаимодействия внешних и внутренних факторов. В свою очередь, внутренние факторы обусловлены наследственностью и состоят из двух компонентов. Первый из них – жизнеспособность, обеспечивающая приспособительные возможности организма и зависящая от многих генов. Вторым является темп старения, т.е. скорость возрастного снижения жизнеспособности, связанного с одним или несколькими генами. В популяции имеется определенный диапазон колебаний

дееспособности и темпа старения, который вызывает существенные различия в продолжительности жизни у разных людей. В настоящее время разработаны методы оценки общего состояния здоровья организма и скорости его старения по определению так называемого биологического возраста. Биологический возраст человека часто не соответствует его календарному возрасту. Его оценка основана на многофакторном анализе ряда важнейших физиологических параметров (состояние сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем, способность переносить физическую нагрузку и др.) и дает возможность составить представление об уровне здоровья данного, конкретного человека, соответствия его возрастным стандартам, индивидуальной скорости старения, имеет определенную прогностическую ценность. Одни люди стареют быстро, другие – медленно. Иногда встречаются патологические состояния, которые характеризуются быстрым развитием изменений, напоминающим старческие. Примером такого ускоренного старения являются некоторые редкие наследственные синдромы, получившие название прогерий. Один из них, синдром Гетчинсона–Гилфорда, является редким аутосомно-рецессивным заболеванием детского возраста. Первые симптомы заболевания развиваются на первом году жизни, быстро прогрессируют и заканчиваются смертью в течение первого – начале второго десятилетия, чаще всего от инфаркта миокарда. При этом характерными являются задержка роста, поседение волос, облысение, истонченность и дряблость кожи, катаракта, глаукома, эмфизема легких, гиперхолестеринемия, атеросклероз, нарушения в мышечной и костной тканях.

Второй – синдром Вернера – также аутосомно-рецессивное заболевание, возникающее в возрасте 15–25 лет. Оно характеризуется задержкой роста в пубертатном периоде, поседением волос, облысением, атрофией кожи и гиперкератозом, катарактой, снижением остроты слуха, развитием сахарного диабета, атеросклероза, приводящим к инфаркту миокарда, и высокой частотой возникновения опухолей мезенхимального происхождения. Для обоих синдромов характерными являются патологические изменения соединительной ткани, которые и придают им черты сходства с естественным старением. Фибробласты от больных с прогериями плохо растут в культуре, на них мало выражены антигены гистосовместимости HLA-системы, нарушен синтез ДНК.

Некоторые черты, напоминающие старение, могут быть отмечены также у людей с аномалиями половых хромосом, например, при синдроме Шерешевского–Тернера, и при болезни Дауна.

ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ

Этиология. В настоящее время нельзя сделать окончательного заключения о причинах, вызывающих старение. Из существующих по этому вопросу многочисленных гипотез можно выделить две основные группы. Гипотезы первой группы предполагают, что старение является следствием накопления невосстанавливаемых повреждений, получаемых организмом в течение жизни. В качестве повреждающих факторов могут выступать радиоактивное излучение, в том числе фоновое, происходящее вследствие распада естественных

радиоактивных элементов, космические излучения и другие источники радиации, а также случайные флюктуации pH и температуры в микрообъемах среды. Кроме того, сильное повреждающее действие оказывают свободные радикалы и перекиси, которые могут образовываться при окислении веществ в организме. Как известно, эти соединения химически чрезвычайно активны и способны вызывать повреждения молекул, разрывая их или образуя внутримолекулярные и межмолекулярные сшивки. Описанное при старении накопление плохо растворимого коллагена и липофусцина, возможно, представляет собой следствие такого свободнорадикального окисления.

Наиболее серьезные последствия при старении могут иметь повреждения молекулы ДНК или ферментных систем, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот, так как это должно сопровождаться накоплением ошибок и грубых изменений в генетическом аппарате, возникновением мутаций. Предполагается, что накопление одних ошибок ведет в дальнейшем к появлению новых, определяя лавинообразное нарастание процесса, заканчивающееся «катастрофой ошибок». Действительно, при старении увеличивается частота хромосомных аберраций в клетках, но отсутствуют доказательства учащения мутаций и появления «ошибочных» белков. Кроме того, в организме существуют мощные защитные системы — антиоксидантные, репарирующие повреждение ДНК, контролирующие появление аномальных белков. Однако наблюдаемая при старении скорость изменений выше по сравнению с той, которая могла бы быть обусловлена упомянутыми случайными процессами.

Согласно гипотезам второй группы, старение представляет собой генетически запрограммированный процесс, выработавшийся в эволюции как инструмент, ограничивающий продолжительность индивидуальной жизни. С этой точки зрения, быстрая смена вымирающих одно за другим поколений способствует лучшей приспособляемости к условиям существования и защищает вид от вымирания в большей степени, чем потенциальное бессмертие особи. Веским доказательством этого служит большое различие в максимальной продолжительности жизни животных разных видов. В таком случае старение должно рассматриваться как один из этапов онтогенеза, когда достижение одной фазы развития сопровождается изменением и выработкой индукторов для наступления следующей фазы. Данные, полученные при пересадке тканей молодого животного старому, и наоборот, свидетельствуют об активном «старящем» влиянии тканей старого организма. Некоторые исследователи предполагают, что генетическая запрограммированность возникает как следствие автоматически продолжающихся процессов дифференцировки организма в пострепродуктивном периоде, который находится вне действия естественного отбора.

Патогенез. Существует несколько вариантов механизмов развития возрастных изменений (рис. 9.4).

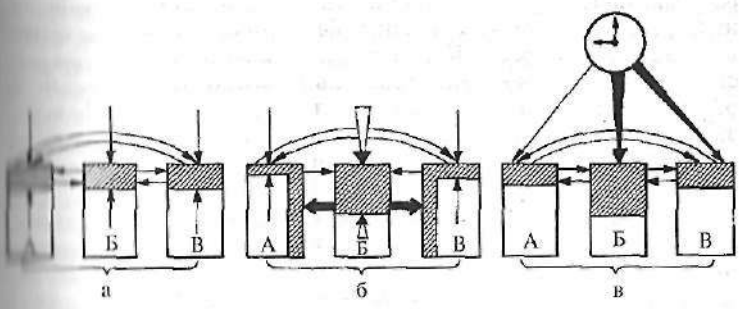


Рис. 9.4. Механизм старения:
а – «равнопрочная тележка»; б – «водитель» старения; в – «часы».
Стрелками обозначены внешние и внутренние влияния, вызывающие старение отдельных систем (А, Б, В), и взаимные влияния между ними. Заштрихованные области обозначают уровни возрастного снижения функции.

Вариант первый предполагает, что причины, вызывающие старение, приблизительно в равной степени и одновременно действуют на различные элементы организма (рис. 9.4, а, б, в), приводя их к равномерному нарушению. *Вариант второй* выделяет одно звено в организме, которое в силу своей слабости или повышенной на него нагрузки первым выходит из строя, становясь в дальнейшем своеобразным водителем («пейсмекер») возрастных изменений и обусловливая вторичные изменения в других, более устойчивых звеньях. На роль такого водителя старения могли бы претендовать *гипоталамус, соединительная ткань или иммунная система*. И, наконец, третий вариант, по которому старение возникает как следствие деятельности некоторых механизмов, для которых генерация возрастных изменений в других тканях является их нормальной функцией («часы»), а не результатом каких-либо повреждений. Такая функциональная активность механизма может быть по-разному воспринята различными органами или же дифференцированно адресоваться различным 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 к настоящему времени экспериментальные данные не подтверждают первого из предложенных механизмов старения, а дальнейшие исследования должны дать основания для выбора одного из двух оставшихся.

ПУТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СТАРЕНИЕ

Возможность замедления процесса старения связана с созданием экспериментальной модели, на которой можно было бы регулировать темп возрастных изменений. Существует несколько методов воспроизведения

ускорения отдельных процессов, наблюдаемых при старении у животных, но не удается пока создать весь комплекс развивающихся при этом возрастных изменений. Известны, например, некоторые линии экспериментальных животных, у которых возрастные изменения отдельных систем проходят как бы в ускоренном темпе. К ним относятся атимические, «голые», карликовые гипофизарные мыши, некоторые линии мышей и крыс со склонностью к аутоиммунной патологии, спонтанным злокачественным новообразованиям или гипертензии.

Кроме того, процесс старения пытаются ускорить у животных длительным воздействием ионизирующего излучения в малых дозах, назначением диеты, бедной антиоксидантами (веществами, препятствующими образованию перекисей в организме), некоторых препаратов из витаминов группы D (дигидротахистерол), длительной гиподинамией, созданием в организме иммунного конфликта (например, при парабиозе партнеров, различающихся по слабому антигену тканевой совместимости) и т.д.

Существует также несколько путей продления жизни экспериментальным животным. Один из них заключается в сдерживании наступления возрастных изменений. У теплокровных наиболее значительные результаты получают при периодическом или длительном содержании животных на замедляющей рост диете, качественно полноценной, но количественно ограниченной. Такую диету впервые применил Мак-Кой и добился значительного на $^1/_3$, увеличения продолжительности жизни крыс. Сходные результаты были получены при недокармливании у других видов млекопитающих. Ограничение диеты замедляет возрастные изменения со стороны нейроэндокринной и иммунной систем, уменьшает частоту заболеваний сосудов и опухолей. Однако в молодом возрасте ограничение диеты при этом приводит к снижению резистентности и повышенной смертности. Это обстоятельство заставляет воздержаться от рекомендаций по применению ограниченной диеты у человека. Вместе с тем четко установлено, что избыточное питание, недостаточный расход энергии и тучность являются неблагоприятными факторами, повышающими заболеваемость и укорачивающими жизнь. Поэтому рациональное, сбалансированное питание, без переедания, и умеренные, соответствующие возрастным возможностям организма физические нагрузки действуют благоприятно как на общее состояние здоровья, так и на продолжительность жизни.

Постоянное снижение температуры тела у пойкилотермных животных также значительно увеличивает продолжительность жизни.

Определенного успеха удалось также добиться при длительном применении веществ, блокирующих синтез нуклеиновых кислот.

Другой путь заключается в применении методов, направленных на борьбу с уже возникшими возрастными изменениями или их последствиями. В этом случае возможны замена состарившегося органа либо клеток, вмешательство в генетический аппарат клетки с целью восстановления или расторможения определенных участков генома, активация необходимых ферментов. Следует, однако, заметить, что вводимые в старый организм клетки и органы молодых животных быстро старятся, а для целенаправленного изменения генома в настоящее время еще не разработано подходящих методов.

Как было сказано выше, в возникновении повреждений на молекулярном уровне большую роль играет свободнорадикальное окисление веществ. Поэтому некоторые исследователи, с целью продления жизни, идут по пути предупреждения этих повреждений с помощью введения антиоксидантов – токоферола, аскорбиновой кислоты, рутина, искусственно синтезированных веществ, оказывающих то же действие. Для предупреждения возникновения и разрушения уже возникших поперечных водородных связей в молекулах предлагают применять в небольших количествах хелатообразующие соединения и латирогены – вещества, разрушающие межмолекулярные поперечные связи. Кроме того, в настоящее время применяют методы и средства (диетические, стимулирующие, лечебные), улучшающие деятельность различных органов и систем в стареющем организме человека, *для борьбы с имеющимися патологическими процессами.*

ЧАСТЬ ВТОРАЯ. ТИПИЧЕСКИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Глава X. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Кровообращение на участке периферического сосудистого русла (мелкие артерии, артериолы, метартериолы, капилляры, посткапиллярные венулы, артериоловенулярные анастомозы, венулы и мелкие вены), кроме движения крови, обеспечивает обмен воды, электролитов, газов, необходимых питательных веществ и метаболитов по системе кровь–ткань–кровь.

Механизмы регуляции регионарного кровообращения включают, с одной стороны, влияние сосудосуживающей и сосудорасширяющей иннервации, с другой – воздействие на сосудистую стенку неспецифических метаболитов, неорганических ионов, местных биологически активных веществ и гормонов, приносимых с кровью. Считают, что с уменьшением диаметра сосудов значение нервной регуляции уменьшается, а метаболической, наоборот, возрастает.

В органе или тканях в ответ на функциональные и структурные изменения в них могут возникать местные нарушения кровообращения. Наиболее часто встречающиеся формы местного нарушения кровообращения: артериальная и венозная гиперемия, ишемия, стаз, тромбоз, эмболия.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРЕМИЯ

Артериальная гиперемия – это увеличение кровенаполнения органа в результате избыточного поступления крови по артериальным сосудам. Ее характеризуют ряд функциональных изменений и клинические признаки: разлитая краснота, расширение мелких артерий, артериол, вен и капилляров, пульсация мелких артерий и капилляров, увеличение числа функционирующих сосудов, местное повышение температуры, увеличение объема гиперемированного участка, повышение тургора ткани, увеличение давления в артериолах, капиллярах и венах (рис. 10.1), ускорение кровотока, повышение обмена и усиление функции органа. Причинами артериальной гиперемии могут быть: влияния различных факторов внешней среды, включая биологические, физические, химические; увеличение

нагрузки на орган или участок ткани, а также психогенные воздействия. Поскольку часть этих агентов представляет собой обычные физиологические раздражители (увеличение нагрузки на орган, психогенные воздействия), артериальную гиперемию, возникающую под их действием, следует считать **физиологической**. Основной разновидностью физиологической артериальной гиперемии является рабочая, или функциональная, а также реактивная гиперемия.



Рис. 10.1. Динамика давления крови в разных отделах кровеносного русла в норме и при артериальной гиперемии.

Рабочая гиперемия — это увеличение кровотока в органе, сопровождающее усиление его функции (гиперемия поджелудочной железы во время пищеварения, скелетной мышцы во время ее сокращения, увеличение коронарного кровотока при усилении работы сердца, прилив крови к головному мозгу при психической нагрузке).

Реактивная гиперемия представляет собой увеличение кровотока после его кратковременного ограничения. Развивается обычно в почках, головном мозге, коже, кишках, мышцах. Максимум реакции наблюдается через несколько секунд после возобновления перфузии. Ее длительность определяется продолжительностью окклюзии. За счет реактивной гиперемии, таким образом, ликвидируется «задолженность» по кровотоку, возникшая во время окклюзии.

Патологическая артериальная гиперемия развивается под действием необычных (патологических) раздражителей (химические вещества, токсины, продукты нарушенного обмена, образующиеся при воспалении, ожоге; лихорадка, механические факторы). В отдельных случаях условием возникновения патологической артериальной гиперемии является повышение чувствительности сосудов к раздражителям, что наблюдается, например, при аллергии.

Инфекционная сыпь, покраснение лица при многих инфекционных заболеваниях (корь, сыпной тиф, скарлатина), вазомоторные расстройства при системной красной волчанке, покраснение кожи конечности при повреждении определенных нервных сплетений, покраснение половины лица при невралгии, связанной с раздражением тройничного нерва, и т.п., являются клиническими примерами патологической артериальной гиперемии. В зависимости от фактора, вызывающего патологическую артериальную гиперемию, можно говорить о воспалительной, тепловой гиперемии, ультрафиолетовой эритеме и т.д.

По патогенезу различают два вида артериальной гиперемии — нейрогенную (нейротонического и нейропаралитического типа)

и обусловленную действием местных химических (метаболических) факторов.

Нейрогенная артериальная гиперемия нейротонического типа может возникать рефлекторно в связи с раздражением экстеро- и интерорецепторов, а также при раздражении сосудорасширяющих нервов и центров. В качестве раздражителей могут выступать психические, механические, температурные (тепло), химические (скипидар, горчичное масло и др.) и биологические агенты.

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) нейрогенная артериальная гиперемия впервые была воспроизведена Клодом Бернаром 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 т.д.), сосуды которых иннервируются парасимпатическими нервными волокнами.

При отсутствии парасимпатической иннервации развитие артериальной гиперемии обусловлено симпатической (холинергической, гистаминергической и β-адренергической) системой, представленной на периферии соответствующими волокнами, медиаторами и рецепторами (H_2-рецепторы для гистамина, β-адренорецепторы для норадреналина, мускариновые рецепторы для ацетилхолина).

Симпатические холинергические нервы расширяют мелкие артерии и артериолы скелетных мышц, мышц лица, слизистой оболочки щек, кишок. Их медиатором также является ацетилхолин. Допускают, что в части случаев гиперемия является результатом образования в нервных окончаниях или в иннервируемой ткани простагландинов – биологически активных веществ – производных полиненасыщенных жирных кислот.

Простагландины Е и А (ПГЕ, ПГА) оказывают сосудорасширяющее действие на артериолы, метартериолы, прекапилляры и венулы. Из мышечной стенки сосудов выделен простагландин I_2 ($ПГI_2$ – простациклин), который, кроме расслабляющего действия на артерии различного диаметра, оказывает мощное антиагрегирующее влияние на тромбоциты.

Нейрогенную 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. А.П.Вальтер впервые отметил расширение сосудов лапки лягушки при перерезке симпатических волокон седалищного нерва. Позже К.Бернар (1851) на-

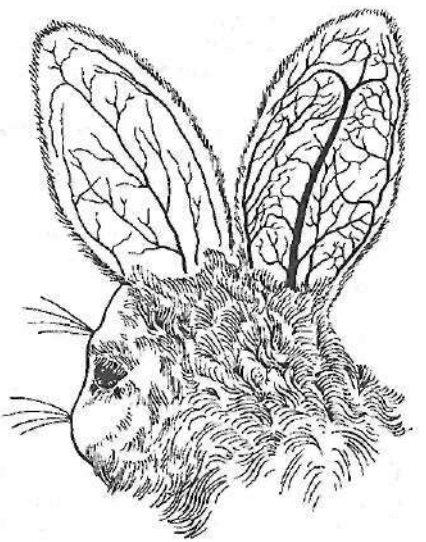


Рис. 10.2. Нейропаралитическая артериальная гиперемия. Опыт Клода Бернара (справа удален шейный узел симпатического ствола).

вызвал покраснение и повышение температуры кожи головы кролика на стороне перерезки шейного узла симпатического ствола. Особенно это заметно на ухе (рис. 10.2).

Аналогичные эффекты наблюдаются также при нарушении целостности смешанных нервов, содержащих в своем составе 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), которые и определяют нейрогенный (вазомоторный) компонент сосудистого тонуса. Их медиатором является норадреналин.

У человека и животных тоническая импульсация присуща симпатическим нервам, идущим к сосудам кожи верхних конечностей, ушей, скелетной мускулатуры, пищевого канала и др. Перерезка этих нервов в каждом из указанных органов вызывает увеличение кровотока в артериальных сосудах. На этом эффекте основано применение периартериальной и ганглионарной симпатэктомии при эндартериите, сопровождающемся длительными сосудистыми спазмами. Артериальную гиперемию нейропаралитического типа можно получить 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 этих условиях блокируются потенциалзависимые медленные Ca^{2+}-каналы, нарушается поступление в гладкомышечные клетки внеклеточного Ca^{2+} по электрохимическому градиенту, а также освобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. Сокращение гладкомышечных клеток под действием нейромедиатора норадреналина становится, таким образом, невозможным.

Нейропаралитический механизм артериальной гиперемии частично лежит в основе воспалительной гиперемии, ультрафиолетовой эритемы и др.

Представление о существовании **артериальной гиперемии** (физиологической и патологической), **обусловленной местными метаболическими (химическими) факторами**, основывается на том, что ряд метаболитов вызывает расширение сосудов, действуя непосредственно на неисчерченные мышечные элементы их стенки, независимо от иннервационных влияний. Это подтверждается также тем, что полная денервация не предотвращает развития ни рабочей, ни реактивной, ни воспалительной артериальной гиперемии.

Расширение сосудов вызывают: снижение в крови и в ткани стенки сосудов Po_2, повышение Pco_2, избыток неспецифических метаболитов и неорганических ионов (молочная кислота, органические кислоты цикла Кребса, АТФ, АДФ, аденозин, ионы калия), местных биологически активных веществ (брадикинин, гистамин, ПГЕ, ПГА, $ПГI_2$, немедиаторный ацетилхолин, γ-аминомасляная кислота) и гормонов, приносимых в органы кровью (атриальный рийуретический гормон). Вклад каждого из приведенных факторов в развитие артериальной гиперемии различного генеза неодинаков. В возникновении реактивной и рабочей артериальной гиперемии, а также при гипоксии особое значение, по-видимому, имеет аденозин, образующийся вследствие действия на АМФ экто-5′-нуклеотидазы. Источником аденозина служат гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов, клетки паренхимы органа, из которых его определенная часть попадает во внеклеточное пространство, вызывая дилатацию сосудов. Аденозиндезаминаза обеспечивает разрушение аденозина. Тем самым поддерживается баланс аденозина внутри- и внеклеточно.

Допускается возможность образования клетками интактного эндотелия особого фактора релаксации. Считают, что им является окись азота (NO).

Важная роль в увеличении кровотока при местных сосудистых реакциях отводится изменению pH тканевой среды – сдвиг реакции среды в сторону ацидоза способствует расширению сосудов благодаря повышению чувствительности к аденозину гладкомышечных клеток, а также уменьшению степени насыщения гемоглобина кислородом. В патологических условиях (ожог, травма, воспаление, действие ультрафиолетового и ионизирующего излучений и т.д.) наряду с аденозином существенное значение приобретают и другие метаболические факторы. Механизм их сосудорасширяющего действия полностью еще не изучен. Предполагают, что гипотоническое действие различных продуктов метаболизма основывается на снижении реактивности мышечного слоя сосудистой стенки к растягивающему влиянию, которое оказывает давление крови. В его основе может лежать блокирование кальциевого входа вследствие закрытия определенной части кальциевых каналов в мембране, управляемых α-рецепторами.

Исход артериальной гиперемии может быть различным. В большинстве случаев артериальная гиперемия сопровождается усилени-

обмена веществ и функции органа, что является приспособительной реакцией. Однако возможны и неблагоприятные последствия. При атеросклерозе, например, резкое расширение сосуда может сопровождаться разрывом его стенки и кровоизлиянием в ткань. Особенно опасны подобные явления в головном мозге.

ВЕНОЗНАЯ ГИПЕРЕМИЯ

Венозная гиперемия развивается вследствие увеличения кровенаполнения органа или участка ткани в результате затрудненного оттока крови по венам.

Причины ее развития: закупорка вен тромбом или эмболом, сдавление опухолью, рубцом, увеличенной маткой. Тонкостенные вены могут сдавливаться также в участках резкого повышения тканевого и гидростатического давления (в очаге воспаления, в почках при гидронефрозе).

В отдельных случаях предрасполагающим моментом венозной гиперемии является конституциональная слабость эластического аппарата вен, недостаточное развитие и пониженный тонус гладкомышечных элементов их стенок. Нередко такое предрасположение носит семейный характер.

Профессии, требующие ежедневного длительного (в течение многих часов) пребывания в вертикальном положении, способствуют венозной гиперемии в дистальных отделах нижних конечностей в связи с конституционально обусловленной неполноценностью эластических и гладкомышечных элементов стенки венозных сосудов.

Вены, как и артерии, хотя и в меньшей степени, представляют собой богатые рефлексогенные зоны, что позволяет предполагать возможность нервно-рефлекторной природы венозной гиперемии. Морфологической основой вазомоторной функции вен является нервно-мышечный аппарат, включающий гладкомышечные элементы и эффекторные нервные окончания.

Венозная гиперемия развивается также при ослаблении функции правого желудочка сердца, уменьшении присасывающего действия грудной клетки (экссудативный плеврит, гемоторакс), затруднении кровотока в малом круге кровообращения (пневмосклероз, эмфизема легких, ослабление функции левого желудочка).

Клинически венозная гиперемия проявляется увеличением органа или участка ткани, цианозом, местным понижением температуры, отеком, повышением давления в венах и капиллярах застойной области, замедлением кровотока, диапедезом эритроцитов. На завершающем этапе гиперемии возможны маятникообразное движение крови и стаз.

Длительное расширение вен приводит к растяжению их стенки, что может сопровождаться гипертрофией мышечной оболочки ее и явлениями флебосклероза и варикозного расширения вен.

Продолжительный венозный застой сопровождается значительными изменениями функциональных элементов стенки вены, их

атрофией и гибелью. Наряду с этим на участке венозной гиперемии происходит заместительное разрастание соединительной ткани. Классическим примером является цирроз печени при недостаточности функции сердца, вызванный венозным застоем.

Особенно тяжелые последствия возникают при одновременном венозном и лимфатическом застое.

Основным фактором, обусловливающим местные изменения при венозной гиперемии, является кислородное голодание (гипоксия) ткани.

Гипоксия при этом первоначально обусловлена ограничением притока артериальной крови, затем действием на тканевые ферментные системы продуктов нарушения обмена, следствием чего является нарушение утилизации кислорода. Кислородное голодание при венозной гиперемии обусловливает нарушение тканевого обмена, вызывает атрофические и дистрофические изменения и избыточное разрастание соединительной ткани.

Наряду с местными изменениями при венозной гиперемии, особенно если она вызвана общими причинами и имеет генерализованный характер, возможен и ряд общих гемодинамических нарушений с весьма тяжелыми последствиями. Чаще всего они возникают при закупорке крупных венозных коллекторов – воротной, нижней полой вены. Скопление крови в указанных сосудистых резервуарах (до 90% всей крови) сопровождается резким снижением артериального давления, нарушением питания жизненно важных органов (сердца, мозг). Вследствие недостаточности сердца или паралича дыхания возможен смертельный исход.

ИШЕМИЯ

Нарушение периферического кровообращения, в основе которого лежит ограничение или полное прекращение притока артериальной крови, называется ишемией (от греч. ischeim – задерживать, останавливать; haima – кровь) или местным малокровием. Ишемия характеризуется следующими признаками: побледнением ишемизированного участка органа, снижением температуры, нарушением чувствительности в виде парестезии (ощущение онемения, покалывания, «ползания мурашек»), болевым синдромом, уменьшением скорости кровотока и объема органа, понижением артериального давления на участке артерии, расположенном ниже препятствия, понижением напряжения кислорода 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. В соответствии с этим различают компрессионный, обтурационный и ангиоспастический типы ишемии.

Компрессионная ишемия возникает от сдавления приводящей артерии лигатурой, рубцом, опухолью, инородным телом и др.

Обтурационная ишемия является следствием частичного сужения или полного закрытия просвета артерии тромбом или эмболом. Продуктивно-инфильтративные и воспалительные изменения стенки артерии, возникающие при атеросклерозе, облитерирующем эндартериите, узелковом периартериите, также приводят к ограничению 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 факторами (холод, травма, механическое раздражение), химическими агентами, биологическими раздражителями (токсины бактерий) и т.д. В условиях патологии ангиоспазм характеризуется относительной продолжительностью и значительной выраженностью, что может быть причиной резкого замедления кровотока, вплоть до полной остановки его. Чаще всего ангиоспазм развивается в артериях относительно крупного диаметра внутри органа по типу сосудистых безусловных рефлексов с соответствующих интерорецепторов. Эти рефлексы характеризуются значительной инертностью и автономностью. Примером такого типа сосудистых *реакций могут служить спазм венечных артерий сердца при* раздражении рецепторов внутренних органов (кишечника, желчных путей, мочеточников, мочевого пузыря, легких, матки), рефлекторный спазм сосудов парного органа (почки, конечности) при раздражении противоположно расположенного. Ангиоспастическая ишемия может также иметь условно-рефлекторный характер. Наконец, прямое раздражение расположенного в подкорковой области сосудодвигательного центра токсическими веществами, содержащимися в омывающей его крови, механическое раздражение подкорковых образований, регулирующих сосудистый тонус (при опухолевом процессе в головном мозге, кровоизлияниях в мозг, при повышении внутричерепного давления), наличие патологического, в частности *воспалительного, процесса в области промежуточного мозга* также часто приводят к выраженным ангиоспастическим явлениям.

Таким образом, развитие ангиоспазма достигается прежде всего вследствие активации нейрогенных α-адренергических, H_1-гистаминергических, серотонинергических, дофаминергических механизмов. Источником биогенных немедиаторной природы аминов являются надпочечники (катехоламины) и клетки диффузной нейроэндокринной системы (APUD – система захвата предшественников аминов и их декарбоксилирования), разбросанные по разным органам и тканям, обладающие способностью вырабатывать 5-гидрокситриптамин (серотонин), гистамин и дофамин. В рыхлой соединительной ткани источником гистамина, кроме того, являются *тканевые базофилы, в крови – базофилы (гистамин) и тромбоциты* (гистамин, серотонин). В развитии ангиоспазма определенную роль

играют простагландины (ПГF и тромбоксан A_2). Последний образуется в тромбоцитах, его выделение особенно резко возрастает при адгезии и агрегации на поврежденной стенке сосудов. Наконец, ангиоспастическим действием обладают вазоактивные пептиды – вазопрессин и ангиотензин II.

Непосредственный механизм активации сократительных белков гладкомышечных клеток для такого широкого по происхождению и химической природе спектра биологически активных веществ до конца не установлен. Посредником служат специфические рецепторы гладкомышечных клеток. Применительно к катехоламинам это, в частности, α-адренорецепторы. При их возбуждении, по-видимому, прежде всего изменяются электрические свойства мембраны гладкомышечных клеток вследствие повышения проницаемости клеточной мембраны для ионов Na^+, Ca^{2+}, K^+, Cl^-. Во время потенциала действия, вызванного норадреналином, особая роль принадлежит ионам Ca^{2+}, которые поступают через клеточную мембрану из межклеточной жидкости и, кроме того, освобождаются из саркоплазматического ретикулума. Следствием этого являются активация сократительных белков гладкомышечных клеток и развитие их сокращения. Используя блокаторы медленных кальциевых каналов (антагонисты Ca^{2+} – верапамил, нифедипин, бефидил) можно предотвратить (в среднем на 50%) сокращение, вызванное норадреналином. Ангиотензин II – одно из самых мощных сосудосуживающих веществ – оказывает свое прямое действие на гладкомышечные клетки путем их деполяризации вследствие увеличения проводимости ионов Na^+.

Большую роль в возникновении ангиоспастической ишемии играет изменение чувствительности мышечных элементов стенки сосудов по отношению к норадреналину и вазоактивным пептидам. Например, ионы натрия, накапливаясь в мышечных волокнах сосуда, повышают его чувствительность к прессорным веществам – катехоламинам, вазопрессину и ангиотензину. В последнее время установлено участие эндотелия в нормальном функционировании механизма сокращения – расслабления гладких мышц сосудов. Повреждение эндотелия лишает его способности выделять фактор релаксации, вследствие чего усиливаются спастические реакции. Последние могут возникать даже на ацетилхолин и брадикинин, 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 на участке полной обтурации или компрессии артерий, при прочих равных условиях вызывает более тяжелые изменения, чем при спазме. Быстро развивающаяся ише-

как и длительная, протекает более тяжело по сравнению с медленно развивающейся или непродолжительной. Особенно большое значение в развитии ишемии имеет внезапная обтурация артерий, так как при этом может присоединиться рефлекторный спазм систем разветвлений данной артерии.

Ишемия жизненно важных органов (мозг, сердце) имеет более тяжелые последствия, чем ишемия почек, селезенки, легких, а ишемия последних — более тяжелые по сравнению с ишемией скелетной мышечной, костной или хрящевой ткани. Указанные органы характеризуются высоким уровнем энергетического обмена, в то же время их коллатеральные сосуды функционально абсолютно или относительно не способны компенсировать нарушение кровообращения. Напротив, скелетные мышцы и особенно соединительная ткань благодаря низкому уровню энергетического обмена в них, более устойчивы в условиях ишемии.

Наконец, большое значение в развитии ишемии имеет предшествующее функциональное состояние органа или ткани. Затруднение притока артериальной крови в условиях повышенной функциональной активности органа или ткани более опасно, чем в состоянии покоя. Особенно велика роль несоответствия функции органа и его кровоснабжения при наличии органических изменений в артериях. Это связано с тем, что органические изменения сосудистой стенки, с одной стороны, ограничивают ее способность к расширению при повышенной нагрузке, а с другой — делают ее более чувствительной к различным спазматическим влияниям. Кроме того, возможность развития коллатерального кровообращения в склеротически измененных сосудах также весьма ограничена.

Патогенетически 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 участке ишемии патогенетически связано с недостаточной доставкой кислорода и необходимых для окисления субстратов, со снижением активности и синтеза ферментов, с выходом ферментов из поврежденных клеток в связи с повышением проницаемости клеточных мембран, разобщением процессов окисления и фосфорилирования.

2. Истощение запасов макроэргических фосфатов сопровождается суммарным приростом содержания Ca^{2+} в клетке, особенно после длительных периодов ишемии.

На рисунке 10.3 показаны как источники и механизмы повышения цитоплазматической концентрации Ca^{2+}, так и последовательность событий, обусловленных его (Ca^{2+}) избыточным содержанием. В результате может развиться вторая фаза ишемической реакции, которая включает активацию Ca^{2+}-чувствительных протеаз и фосфолипаз, необратимые изменения структуры и целостности кле-

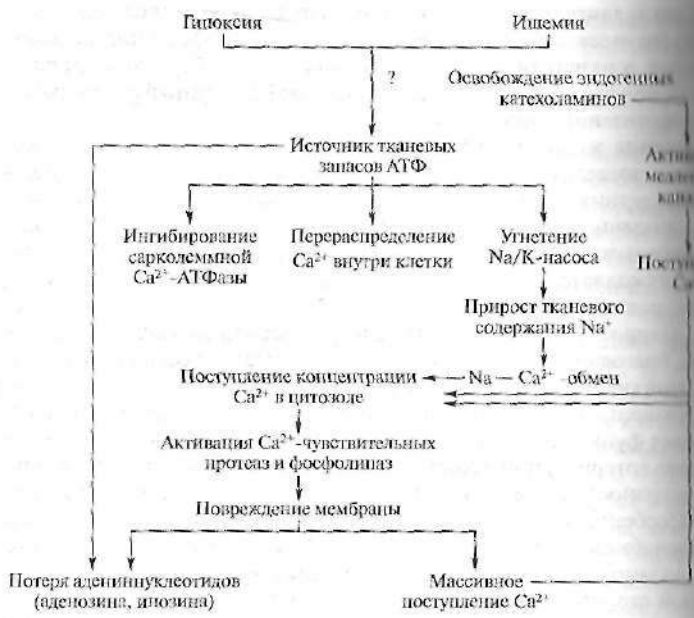


Рис. 10.3. Последовательность событий, запускаемых гипоксией или ишемией (по В.Г.Нейлер, М.Дж.Дейш, 1988).

точной мембраны, потерю внутриклеточных адениновых оснований (предшественников синтеза АТФ), дальнейшее массивное поступление Ca^{2+} из внеклеточного пространства.

В связи с указанными изменениями нарушаются специфические функции клеток (сокращение, секреция и др.), работа ионных насосов, развивается некробиоз.

Первые признаки ультраструктурных изменений обнаруживаются через несколько минут с момента возникновения ишемии и характеризуются изменениями внутренней структуры митохондрий. Наблюдаются их набухание, постепенное накопление жировых капель, последующее исчезновение крист и замещение их гранулярной субстанцией. Дальнейший распад митохондрий, а также эндоплазматического ретикулума 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 достаточно быстро и эффективно устранить нарушение кровообращения вследствие развития коллатералей. Продолжительная ишемия кожи, скелетных мышц и костной ткани не вызывает столь грозных функциональных и морфологических последствий. Попытки предупредить развитие

ишемических некробиотических изменений с помощью реперфузии не дали положительных результатов, поскольку в условиях реперфузии происходят дальнейшее повышение тканевого содержания кальция и усугубление повреждения мембран и митохондрий. Впервые это было установлено при ишемии миокарда. Такую реперфузию проводят под защитой антагонистов кальциевого входа.

Стадия усиленного биосинтеза основных биохимических компонентов соединительной ткани – коллагена, кислых и нейтральных гликозаминогликанов, являющихся основой для последующего рубцевания ишемизированного участка ткани или органа. Необходимым условием для его осуществления является усиление синтеза нуклеиновых кислот.

СТАЗ

Стаз (от греч. stasis – стояние) – замедление и остановка тока крови в капиллярах, мелких артериях и венах. Различают истинный (капиллярный) стаз, возникающий вследствие патологических изменений в капиллярах или нарушения реологических свойств крови, ишемический – вследствие полного прекращения притока крови из соответствующих артерий в капиллярную сеть и венозный.

Венозный и ишемический стазы являются 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 ведет к восстановлению нормального кровотока. Напротив, прогрессирование ишемического и венозного стазов способствует развитию истинного.

При истинном стазе столб крови в капиллярах и мелких венах становится неподвижным, кровь гомогенизируется, эритроциты набухают и теряют значительную часть своего пигмента. Плазма вместе с освободившимся гемоглобином выходит за пределы сосудистой стенки. В тканях очага капиллярного стаза отмечаются признаки резкого нарушения питания, омертвение.

Причиной истинного стаза могут быть физические (холод, тепло), химические (яды, концентрированный раствор натрия хлорида и других солей, скипидар, горчичное и кротоновое масло) и биологические (токсины микроорганизмов) факторы.

Механизм развития истинного стаза объясняется внутрикапиллярной агрегацией эритроцитов, т.е. их склеиванием и образованием конгломератов, затрудняющих кровоток. При этом повышается периферическое сопротивление.

Агрегация возникает в результате изменения физических свойств плазмолеммы эритроцитов под непосредственным действием факторов, проникающих внутрь капиллярного сосуда. При электронно-микроскопическом изучении феномена агрегации эритроцитов оказалось, что их поверхность, гладкая в нормальных

условиях, становится при усиленной агрегации неровной, «пушистой». При этом изменяются сорбционные свойства эритроцитов по отношению к некоторым красителям, что свидетельствует о нарушении их физико-химического состояния.

В патогенезе истинного стаза важное значение имеет замедление кровотока в капиллярных сосудах вследствие сгущения крови. Ведущую роль при этом играет повышенная проницаемость стенки капиллярных сосудов, расположенных в зоне стаза. Этому способствуют этиологические факторы, вызывающие стаз, и метаболиты, образующиеся в тканях. Особое значение в механизме стаза отводится биологически активным веществам (серотонин, брадикинин, гистамин), а также ацидотическому сдвигу тканевой реакции среды и ее коллоидному состоянию. В результате отмечаются повышение проницаемости сосудистой стенки и расширение сосудов, ведущие к сгущению крови, замедлению кровотока, агрегации эритроцитов и, как следствие, – стазу.

Особенно важным является выход в ткани плазменных альбуминов, способствующих понижению отрицательного заряда эритроцитов, что может сопровождаться выпадением их из взвешенного состояния.

ТРОМБОЗ

Тромбоз – это процесс прижизненного образования на внутренней поверхности стенки сосудов сгустков крови, состоящих из ее элементов. Сгустки крови могут быть пристеночными (частично уменьшают просвет сосудов) и закупоривающими. Первая разновидность тромбов чаще всего возникает в сердце и стволах магистральных сосудов, вторая – в мелких артериях и венах.

В зависимости от того, какие компоненты преобладают в структуре тромба, различают *белые, красные и смешанные тромбы*. В первом случае тромб образуют тромбоциты, лейкоциты, а также небольшое количество белков плазмы; во втором – эритроциты, скрепленные нитями фибрина; смешанные тромбы представляют собой чередующиеся белые и красные слои.

Еще с прошлого столетия сформировалось четкое представление *об основных факторах тромбообразования* в виде триады Вирхова.

1. Повреждение сосудистой стенки, возникающее под действием физических (механическая травма, электрический ток), химических ($NaCl$, $FeCl_3$, $HgCl_2$, $AgNO_3$) и биологических (эндотоксины микроорганизмов) факторов в результате нарушения ее питания и метаболизма. Указанными нарушениями, кроме того, сопровождаются атеросклероз, гипертоническая болезнь, аллергические процессы.

Пристеночный тромб образуется прежде всего на участке повреждения стенки сосуда. Это объясняется, с одной стороны, тем, что из поврежденной внутренней оболочки сосуда выделяются факторы свертывания крови, активирующие процесс тромбообразования, а с другой – локальным угнетением процесса фибринолиза,

повышением образования в эндотелии кровеносных сосудов $ПГI_2$ (простациклин) и его эндоперекисей, оказывающих в норме выраженное антиагрегационное действие на тромбоциты. В условиях повреждения эндотелия увеличивается его способность к синтезу фосфолипидсодержащих глицерофосфохолинов (фактор активации тромбоцитов – ФАТ). *С его участием связывают агрегацию и дегрануляцию* тромбоцитов, высвобождение из них вазоактивных аминов (гистамин, серотонин), АТФ, активацию фосфолипазы A_2 и усиление биосинтеза тромбоксана A_2.

3. Нарушение активности свертывающей и противосвертывающей системы крови и сосудистой стенки. Повышение активности свертывающей системы крови вследствие повышения в ней концентрации прокоагулянтов (тромбин, тромбопластин), как и понижение активности противосвертывающей (уменьшение содержания в крови антикоагулянтов или увеличение активности их ингибиторов), в том числе фибринолитической, как правило, приводит к внутрисосудистому свертыванию крови (ВССК) и тромбозу.

ВССК обусловлено быстрым и значительным поступлением в сосудистое русло факторов свертывания крови, в частности тканевого тромбопластина, что наблюдается при преждевременной отслойке плаценты, эмболии околоплодными водами, травматическом шоке, остром массивном гемолизе эритроцитов. В эксперименте ВССК можно воспроизвести путем введения в систему общей циркуляции крови собак или кроликов активного тромбина или тромбопластина.

ВССК может быть генерализованным (диссеминированным – ДВС-синдром) и локальным. Это процесс обратимый, особенно при своевременной терапии антикоагулянтами.

Переход ВССК в тромбоз происходит под влиянием факторов *свертывания сосудистой стенки и тромбоцитов при их повреждении.*

В связи с усиленным потреблением факторов свертывания крови и тромбоцитов в процессе ДВС, вторичной активацией противосвертывающей системы и фибринолиза во вторую фазу ДВС развивается тромбогеморрагический или гипергипокоагуляционный синдром.

4. Замедление кровотока и его нарушения (завихрения в области аневризмы). Этот фактор, вероятно, имеет меньшее значение, однако он позволяет объяснить, почему в венах тромбы образуются в 3 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, пребывании на длительном постельном режиме.

Процесс тромбообразования условно можно разделить на две фазы: фазу адгезии, агрегации и агглютинации тромбоцитов (клеточная фаза) и фазу коагуляции (плазматическая фаза свертывания). Физико-химическая сущность клеточной фазы (первичный или сосудисто-тромбоцитарный гемостаз) заключается в изменении

электрического потенциала сосудистой стенки, заряда тромбоцитов и других клеток крови, повышении адгезивно-агрегационной способности тромбоцитов, вызывающих их оседание на поврежденной («чужеродной») поверхности внутренней оболочки сосудов (адгезия) и «прилипание» друг к другу (агрегация).

По современным представлениям, основным механизмом адгезии и агрегации тромбоцитов являются понижение их отрицательного заряда вследствие уменьшения содержания АТФ и увеличения АДФ в поврежденных участках сосудов и тканей, а также тромбоцитах, торможение антиагрегационных свойств сосудистой стенки при ее повреждении в связи с понижением синтеза $ПГ_2$ (простациклина) на фоне повышения синтеза в тромбоцитах $ПГД_2$, $ПГН_2$, тромбоксана A_2, фактора агрегации тромбоцитов. Последние, в особенности тромбоксан A_2, в противоположность простациклину являются мощными инициаторами агрегации тромбоцитов. Такое действие этих веществ, по-видимому, реализуется через высвобождение тромбоцитами АДФ, что и приводит к их агрегации. Повышенный синтез простагландинов обусловлен активирующим действием различных стимуляторов в агрегации (тромбин, коллаген, серотонин, адреналин, норадреналин и др.) на фосфолипазу A_2 (высвобождающую из фосфолипидов мембран тромбоцитов арахидоновую кислоту – исходный субстрат для синтеза простагландинов), циклооксигеназу и другие ферменты, участвующие в их синтезе. Определенное участие в процессах адгезии и агрегации тромбоцитов принимают и плазменные 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 и других биологически активных веществ, ФАТ. Процесс, таким образом, приобретает характер порочного замкнутого круга.

Необратимые изменения тромбоцитов наступают 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 волокон, способствующих консолидации первичной тромбоцитной пробки. Последующая дезинтеграция распространяется в глубь массы, чему способствует активация аутолитических ферментов, повышение проницаемости и растворение плазматических мембран. В результате создаются условия для повышенного проникновения из сыворотки крови в тромбоциты кальция, активации в них Ca^{2+}-зависимой АТФазы, дальнейшего сдвига соотношения АТФ/АДФ в сторону увеличения АДФ и, как следствие, дальнейшего и прогрессирующего усиления адгезии и агрегации.

С момента распада тромбоцитов и выхода тромбоцитарных факторов свертывания крови в окружающую среду начинается следующий этап тромбоза – плазматическая фаза (фаза коагуляции крови). Физико-химическая и биохимическая сущность этой фазы заключается в нескольких последовательных превращениях по типу про-

фермент–фермент. Некоторые из этих превращений имеют истинно ферментативную природу.

На первом этапе фазы коагуляции крови происходит активация тромбопластина ткани и крови с переводом их в активный внешний и внутренний тромбопластин. Внешний тромбопластин образуется при взаимодействии тканевых и плазменных компонентов системы свертывания крови. Кровяной, или внутренний, тромбопластин (фактор 3 тромбоцитов) образуется из тромбоцитного протромбопластина при взаимодействии факторов свертывания плазмы. Время образования тканевого тромбопластина составляет несколько секунд, в то время как для образования кровяного тромбопластина требуются минуты.

На втором этапе образуется активный тромбин. Под действием протеолитического фермента тромбопластина происходит отщепление пептидов с обоих концов белковой молекулы протромбина с образованием тромбина – высокоспецифичного протеолитического фермента.

На третьем этапе под влиянием тромбина осуществляется превращение фибриногена в фибрин с образованием сгустка. В последующем межмолекулярные водородные связи в фибрине-полимере становятся еще более прочными под действием фибринстабилизирующего фактора плазмы крови.

Фибрин в виде рыхло или компактно расположенных нитей представляет собой основную массу тромба. В ячейках образованной сети располагаются клетки крови (агрегированные тромбоциты, скопления лейкоцитов и эритроцитов).

На заключительном этапе свертывания крови под действием тромбастенина (ретрактозима), который выделяется из интактных тромбоцитов, наступает сокращение (по типу сокращения актомиозина) фибриновых волокон и волоконец, обнаруженных в тромбоцитах с помощью электронного микроскопа. Происходит сжатие (ретракция) и уплотнение сгустка. Ретракция – лабильный процесс, нарушающийся при воздействии на тромбоциты химических (соли ртути, кобальта, меди, фтора, формальдегид, эфир, хлороформ) и физических (нагревание свыше 57°С, замораживание, воздействие ультразвука) факторов. При этом наблюдается полное подавление ретракции. Для нормального течения ретракции необходимы наличие ионов кальция, глюкозы, АТФ, физиологическое течение гликолиза, определенные соотношения между концентрацией тромбина и фибриногена, а также фибриногена и тромбоцитов.

В принципе приведенная динамика процесса тромбообразования, в частности обязательное наличие клеточной и плазматической фаз, характерна для большинства видов животных.

Последствия тромбоза могут быть различными. Учитывая его значение как кровоостанавливающего механизма при острой травме, сопровождающейся кровотечением, тромбоз следует рассматривать с общебиологических позиций как приспособительное явление.

В то же время тромбообразование при различных заболеваниях (атеросклероз, облитерирующий эндартериит, сахарный диабет и др.) может сопровождаться тяжелыми осложнениями, вызванными острым нарушением кровообращения в зоне тромбированного сосуда (ишемия при тромбозе артерий, застой крови при тромбозе вен).

Развитие некроза (инфаркта, гангрены) в бассейне тромбированного, лишенного коллатералей сосуда — конечный этап тромбоза. Особенно велика роль тромбоза венечных артерий в развитии инфаркта миокарда.

Исходом тромбоза могут быть асептическое (ферментативное, аутолитическое) расплавление, организация (рассасывание с замещением соединительной тканью), реканализация, септическое (гнойное) расплавление. Последнее особенно опасно, так как способствует септикопиемии и образованию множественных абсцессов в различных органах.

ЭМБОЛИЯ

Эмболия (от греч. emballein — бросить внутрь) — закупорка сосудов телами (эмболами), приносимыми током крови или лимфы.

В зависимости от характера эмболов различают эмболию экзогенную (воздушную, газовую, плотными инородными телами, бактериальную, паразитарную) и эндогенную, вызванную тромбом, жиром, различными тканями, околоплодными водами, газом (при кессонной болезни).

По локализации различают эмболию большого, малого круга кровообращения и системы воротной вены.

Во всех этих случаях движение эмболов обычно осуществляется в соответствии с естественным поступательным движением крови. Отсюда следует, что источником эмболии большого круга кровообращения являются патологические процессы в легочных венах, полостях левой половины сердца, артериях большого круга кровообращения; малого — патологические изменения в венах большого круга кровообращения и правой половине сердца. К возникновению эмболии воротной вены ведут патологические изменения в бассейне воротной вены. Исключением является *ретроградная эмболия*, когда движение эмбола подчиняется не гемодинамическим законам, а силе тяжести самого эмбола. Такая эмболия развивается в крупных венозных стволах при замедлении кровотока и уменьшении присасывающего действия грудной клетки. Различают также *парадоксальную эмболию*, которая наблюдается при незаращении межпредсердной или межжелудочковой перегородки, в результате чего эмболы из вен большого круга кровообращения и правой половины сердца переходят в левую, минуя малый круг (рис. 10.4).

Эмболия экзогенного происхождения. *Воздушная эмболия* возникает при ранении крупных вен (яремной, подключичной, синусов твердой мозговой оболочки), которые слабо спадаются и давление

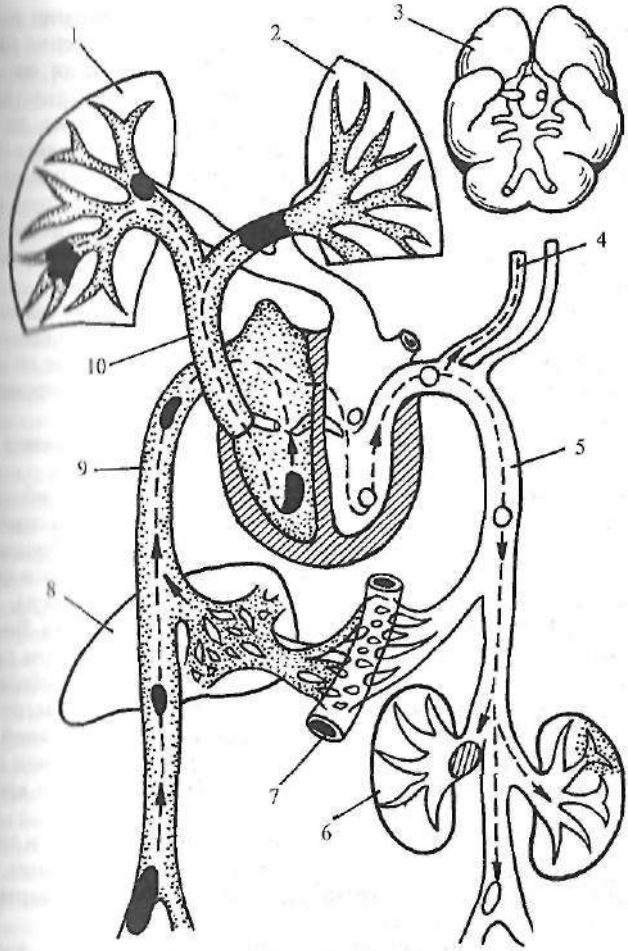


Рис. 10.4. Источники и пути прохождения эмболов в сосудах большого и малого круга кровообращения:
1 – правое легкое; 2 – левое легкое; 3 – головной мозг; 4 – сонная артерия; 5 – аорта; 6 – правая почка; 7 – кишечник; 8 – печень; 9 – нижняя полая вена; 10 – легочный ствол.

в которых близко к нулю или отрицательное. Данное обстоятельство может служить причиной воздушной эмболии и при осуществлении врачебных манипуляций – при инфузии растворов в указанные сосуды. В результате в поврежденные вены засасывается воздух, особенно на высоте вдоха, с последующей эмболией сосудов малого

круга кровообращения. Те же условия создаются при ранении легкого или деструктивных процессах в нем, а также при наложении пневмоторакса. В таких случаях, однако, наступает эмболия сосудов большого круга кровообращения. К аналогичным последствиям приводит поступление большого количества воздуха из легких в кровь при воздействии на человека взрывной ударной волны (воздушной, водяной), а также при «взрывной декомпрессии» и быстром подъеме на большую высоту. Возникающее при этом резкое расширение легочных альвеол, разрыв их стенки и поступление воздуха в капиллярную сеть приводят к неизбежной эмболии сосудов большого круга кровообращения.

Чувствительность различных животных и человека к воздушной эмболии неодинакова. Кролик погибает от внутривенного введения 2–3 мл воздуха, в то время как собаки переносят введение воздуха в объеме 50–70 мл/кг. Человек в этом отношении занимает промежуточное положение.

При анаэробной (газовой) гангрене возможна также газовая эмболия.

Эмболия эндогенного происхождения. Источником *тромбоэмболии* является частица оторвавшегося тромба. Отрыв тромба считается признаком его неполноценности («больной» тромб). В большинстве случаев «больные» тромбы образуются в венах большого круга кровообращения (вены нижних конечностей, таза, печени), чем и объясняется большая частота тромбоэмболии малого круга. Воспалительные изменения в клапанах легочного ствола и правом предсердно-желудочковом клапане, являющиеся основой тромбоэндокардита, нередко сопровождаются тромбоэмболией легочной артерии. Только в том случае, когда тромбы образуются в левой половине сердца (при эндокардите, аневризме) или в артериях (при атеросклерозе), наступает эмболия сосудов большого круга кровообращения.

Причиной неполноценности тромба, отрыва его частиц и тромбоэмболии являются асептическое или гнойное расплавление его, нарушение фазы ретракции тромбообразования, а также свертывания крови.

Жировая эмболия возникает при попадании в кровоток капель жира, чаще всего эндогенного происхождения.

Причиной попадания жировых капель в кровоток является повреждение (размозжение, сильное сотрясение) костного мозга, подкожной или тазовой клетчатки и жировых скоплений, жирной печени.

С возрастом в связи с замещением красного костного мозга трубчатых костей желтым и увеличением в нем содержания жиров с низкой температурой плавления опасность жировой эмболии возрастает.

Поскольку источник эмболии располагается преимущественно в бассейне вен большого круга кровообращения, жировая эмболия возможна прежде всего в сосудах малого круга кровообращения.

Кровь в дальнейшем возможно проникновение жировых капель через легочные капилляры (или артериовенозные анастомозы малого круга) в левую половину сердца и артерии большого круга кровообращения.

Количество жира, вызывающее смертельную жировую эмболию, колеблется у различных животных в пределах 0,9–3 см^3/кг.

Тканевая эмболия наблюдается при травме, когда возможен занос обрывков различных тканей организма, особенно богатых водой (костный мозг, мышцы, головной мозг, печень, трофобласт), в систему циркуляции крови, прежде всего малого круга кровообращения. Проникновение кашицеподобных жировых масс атером в атеросклеротически измененной артериальной стенке и попадание их в кровоток сопровождается эмболией артерий большого круга кровообращения. *Особое значение имеет эмболия сосудов клетками злокачественных* опухолей, поскольку является основным механизмом образования метастазов.

Эмболия околоплодными водами возникает при попадании околоплодных вод во время родов в поврежденные сосуды матки на участке отслоившейся плаценты. В артериолах и капиллярах легких задерживаются плотные частицы амниотической жидкости (меконий, vernix caseosa), *что сопровождается клиническим проявлением эмболии* малого круга кровообращения. Такую разновидность эмболии от тканевой отличают повышение активности фибринолитической системы крови, резкое снижение содержания фибриногена в крови (гипо- и афибриногенемия), нарушение свертывания крови (вторичное) и длительно не прекращающееся кровотечение из матки.

Газовая эмболия является основным патогенетическим звеном состояния декомпрессии, *в частности кессонной болезни. Перепад* атмосферного давления от повышенного к нормальному (у рабочих кессонов и водолазов) или от нормального к резко пониженному (при быстром подъеме на высоту или во время дегерметизации кабины высотного летательного аппарата) приводит к понижению растворимости газов (азота, углекислого газа, кислорода) в тканях и крови и закупорке пузырьками этих газов (в первую очередь азота) *капилляров, расположенных главным образом в бассейне большого* круга кровообращения.

Клинические проявления 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 попадания в кровоток, реактивностью организма.

Эмболия малого круга кровообращения. Наиболее важным функциональным сдвигом при эмболии сосудов малого круга кровообращения являются резкое снижение артериального давления в большом круге кровообращения и повышение давления в малом круге (см. рис. 10.5).

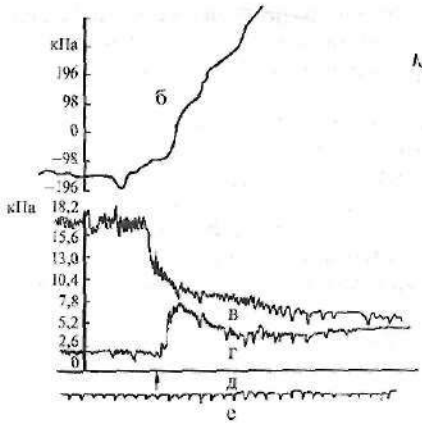


Рис. 10.5. Реакция дыхания и кровообращения собаки на внутривенное введение воздуха:
а – дыхание; б – центральное венозное давление; в – артериальное давление; г – давление в легочных артериях; д – отметка введения воздуха; е – отметка времени – 5 с (по Н.С.Смирновой, 1972).

Существует несколько гипотез, объясняющих механизмы гипотензивного эффекта при эмболии легочной артерии. Некоторые исследователи связывают резкое снижение артериального давления с уменьшением минутного объема крови, вызванным механической закупоркой легочной артерии и правожелудочковой недостаточностью сердца. Дальнейшие исследования, однако, показали, что механическое закрытие даже большей части сосудов легких еще не вызывает таких нарушений кровообращения, как при эмболии.

Большое распространение получило мнение, согласно которому острое снижение артериального давления рассматривается как рефлекторная гипотензия (разгрузочный рефлекс Швигка–Парина). Считают, что депрессорный рефлекс при этом вызывается раздражением рецепторов, расположенных в русле легочной артерии. Как показали А.Б.Фохт и В.К.Линдеман (1903), ваготомия, а также введение атропина животным ослабляют степень депрессорной реакции, что подтверждает ее рефлекторный механизм.

Определенное значение в снижении артериального давления при эмболии легочной артерии придают ослаблению функции сердца вследствие гипоксии миокарда, что является результатом увеличения нагрузки на правую половину сердца и резкого снижения артериального давления.

Обязательным гемодинамическим эффектом эмболии сосудов малого круга кровообращения является повышение артериального давления в легочной артерии и резкое увеличение градиента давления на участке легочная артерия – капилляры, что рассматривается как результат рефлекторного спазма легочных сосудов.

К такому же эффекту – раздражению рецепторов легочных сосудов и последующему спазму – могут привести повышение давления в артериолах легких, механическое раздражение сосудов эмболами, уменьшение кровотока в сосуде ниже эмбола, выделение в месте за-

выброс веществ (серотонин, гистамин), обладающих свойством вызывать сокращение неисчерченных мышечных волокон сосудов.

В связи с отмеченными гемодинамическими нарушениями резко повышается центральное венозное давление, развивается синдром острого легочного сердца (синдром острой правожелудочковой недостаточности сердца), который часто является причиной смерти.

Нарушение гемодинамики в малом и большом круге кровообращения при эмболии легочной артерии в сочетании с генерализованным бронхиолоспазмом ведет к изменениям вентиляционно-перфузионного соотношения в легких и, как следствие, ко вторичным изменениям газового состава крови – увеличению напряжения CO_2, уменьшению напряжения O_2 (см. главу XX – «Патологическая физиология внешнего дыхания»). В качестве приспособительной реакции, направленной на нормализацию газового состава крови, развивается одышка. Считают, что нарушение внешнего дыхания при эмболии легочной артерии является рефлекторной реакцией, возникающей как с рецепторного поля малого круга кровообращения, так и вследствие раздражения рефлексогенных зон большого круга кровообращения кровью с пониженным содержанием кислорода. Экспериментально показано, что перерезкой блуждающих нервов можно значительно ослабить степень наблюдаемых нарушений дыхания.

Эмболия большого круга кровообращения. Как уже было сказано, в основе эмболии сосудов большого круга кровообращения чаще всего лежат патологические процессы в левой половине сердца, сопровождающиеся образованием на его внутренней поверхности тромбов (тромбоэндокардит, инфаркт миокарда), тромбообразование в артериях большого круга кровообращения с последующей тромбоэмболией, газовая или жировая эмболия. Местом частой локализации эмболов являются венечные, средняя мозговая, внутренняя сонная, почечная, селезеночная, брыжеечная артерии. При прочих равных условиях локализация эмболов определяется углом отхождения бокового сосуда, его диаметром, интенсивностью кровенаполнения органа. Большой угол отхождения боковых ветвей по отношению к вышерасположенному отрезку сосуда, сравнительно большой их диаметр, гиперемия являются факторами, предрасполагающими к той или иной локализации эмболов.

При газовой эмболии, сопровождающей кессонную болезнь или «взрывную декомпрессию», предрасполагающим моментом к локализации эмболов в сосудах мозга и подкожной клетчатке является хорошая растворимость азота в богатых липоидами тканях.

Тяжесть клинической картины в каждом конкретном случае определяется преимущественно взаимосвязью двух факторов – рефлекторного спазма сосудов и степени развития коллатералей. Рефлекторный спазм может возникать не только в близлежащих сосудах, но и в отдаленных, усугубляя течение патологического процесса. В этом случае к местным патофизиологическим изменениям часто присоединяются общие, от которых нередко и погибают больные.

С другой стороны, условия коллатерального кровообращения в бассейне сосуда, закупоренного эмболом, и в прилегающих тканях являются фактором, предотвращающим такие грозные и часто необратимые последствия эмболии, как омертвение соответствующего участка ткани.

Эмболия воротной вены. Эмболия воротной вены, хотя и встречается значительно реже, чем эмболия малого и большого круга кровообращения, привлекает внимание в первую очередь характерным клиническим симптомокомплексом и чрезвычайно тяжелыми гемодинамическими нарушениями.

В связи с большой вместимостью портального русла закупорка эмболом главного ствола воротной вены или основных его разветвлений приводит к увеличению кровенаполнения органов брюшной полости (желудка, кишок, селезенки) и развитию синдрома портальной гипертензии (повышение давления крови в системе воротной вены с 8–10 до 40–60 см вод.ст.). При этом, как следствие, развивается характерная клиническая триада (асцит, расширение поверхностных вен передней стенки живота, увеличение селезенки) и ряд общих изменений, вызванных нарушением кровообращения (уменьшение притока крови к сердцу, ударного и минутного объема крови, снижение артериального давления), дыхания (одышка, затем резкое урежение дыхания, апноэ) и функции нервной системы (потеря сознания, паралич дыхания). В основе этих общих нарушений лежит преимущественно уменьшение массы циркулирующей крови, вызванное скоплением (около 90%) ее в портальном русле. Такие нарушения гемодинамики часто являются непосредственной причиной смерти больных.

В то же время между асцитом, расширением поверхностных вен передней стенки живота и спленомегалией, с одной стороны, и степенью портальной гипертензии, с другой, нет прямой зависимости. Иногда при высоком уровне портального давления указанные симптомы отсутствуют, и наоборот, в некоторых случаях они появляются 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, такие как нарушение обменных функций печени, задержка натрия и последующая задержка воды в организме, вызванная гиперпродукцией альдостерона корой надпочечников, вазопрессина нейросекреторными клетками супраоптического и паравентрикулярных ядер гипоталамуса; снижение коллоидоосмотического давления плазмы крови, обусловленное гипопротеинемией; повышение проницаемости стенки капилляров портального русла.

Глава XI. НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

В настоящее время в системе периферического кровообращения условно выделяют микроциркуляторное, или терминальное, сосудистое русло, которое, в свою очередь, в соответствии с делением сосудов на кровеносные и лимфоносные, делится на микроциркуляторное крове- и лимфоносное русло. Микроциркуляторное кровеносное русло состоит из сосудов, диаметр которых не превышает 100 мкм, т.е. артериол, метартериол, капиллярных сосудов, венул и артериоловенулярных анастомозов (рис. 11.1). В нем осуществляются доставка питательных веществ и кислорода к тканям и клеткам, удаление из них углекислоты и «шлаков», поддерживаются равновесие притекающей и оттекающей жидкости, оптимальный уровень давления в периферических сосудах и тканях.

Микроциркуляторное лимфоносное русло представлено начальным отделом лимфатической системы, в котором происходят образование лимфы и поступление ее в лимфатические капилляры. Процесс образования лимфы имеет сложный характер и заключается в переходе жидкости и растворенных в ней веществ, в том числе белков, через стенку кровеносных капиллярных сосудов в межклеточное пространство, распространении веществ в периваскулярной соединительной ткани, резорбции капиллярного фильтрата в кровь, резорбции белков и избытка жидкости в лимфоносные пути и т.д.

Таким образом, с помощью микроциркуляторного кровообращения осуществляется тесное гематоинтерстициальное и лимфоинтерстициальное взаимодействие, направленное на поддержание необходимого уровня метаболизма в органах и тканях в соответствии с их собственными потребностями, а также потребностями организма в целом.



Рис. 11.1. Принципиальная схема микроциркуляции (по B.W.Zweifach, 1950).
АВА – артериоловенулярный анастомоз.

ТИПИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

В соответствии с общепринятой классификацией, предложенной E.Maggio (1965), расстройства микроциркуляции разделяют на внутрисосудистые нарушения, связанные с изменением самих сосудов, и внесосудистые нарушения.

ВНУТРИСОСУДИСТЫЕ НАРУШЕНИЯ

Наиболее важными внутрисосудистыми нарушениями являются расстройства реологических особенностей крови в связи с изменением суспензионной стабильности клеток крови и ее вязкости. С ними частично связаны нарушение свертывания крови и образование гемокоагуляционных микротромбов, а также нарушение перфузии крови через микроциркуляторное русло в связи с изменением скорости кровотока.

В нормальных условиях кровь имеет характер стабильной суспензии клеток крови в жидкой ее части. Сохранность суспензионной стабильности крови обеспечивается величиной отрицательного заряда эритроцитов и тромбоцитов, определенным соотношением белковых фракций плазмы (альбуминов, с одной стороны, глобулинов и фибриногена, с другой), а также достаточной скоростью кровотока. Антиадгезивные и антиагрегантные свойства тромбоцитов определяются специальными механизмами, рассмотренными в главе X («Патологическая физиология периферического кровообращения»).

Уменьшение величины отрицательного заряда эритроцитов, причиной которого чаще всего является абсолютное или относительное увеличение содержания положительно заряженных макромолекул глобулинов и (или) фибриногена и их адсорбция на поверхности эритроцитов, приводит к снижению суспензионной стабильности крови, к агрегации эритроцитов и других клеток крови. Снижение скорости кровотока усугубляет 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 перевязке сосудов, повреждении тканей; избытке в крови брадикинина, серотонина, тромбина, норадреналина; внутривенном введении высокомолекулярных веществ – декстрана, метилцеллюлозы; отравлении мышьяком, кадмием, бензолом, толуолом, анилином; различных видах шока, олигурии, острой сосудистой недостаточности; экстракорпоральном кровообращении; гипотермии; заболеваниях, сопровождающихся увеличением в крови содержания фибриногена и глобулинов и снижением содержания альбуминов (множественная миелома, макроглобулинемия и др.).

В зависимости от характера воздействия сладж может быть обратимым (при наличии только агрегации эритроцитов) и необратимым. *В последнем случае имеет место агглютинация эритроцитов.* Размеры агрегатов при сладже колеблются от 10×10 до 100×200 мкм и больше.

Процесс формирования агрегатов клеток крови имеет определенную последовательность. В первые минуты после повреждения, преимущественно в капиллярных сосудах и венулах, образуются агрегаты из тромбоцитов и хиломикронов (крупные липидные частицы размером 0,1–1 мкм, содержащие в основном триглицериды; поступают в кровь из лимфы кишок и циркулируют в форме стабильной эмульсии). Они плотно фиксируются к стенке микрососуда, образуя «белый» тромб, или уносятся в другие отделы сосудистой системы к новым очагам тромбообразования.

Эритроцитарные агрегаты образуются в первые часы после повреждения, первоначально в венулах, а затем в артериолах и обусловлено это снижением скорости кровотока. Спустя 12–18 ч развитие указанных нарушений прогрессирует как по выраженности проявлений, так и по распространенности. Возможно и обратное развитие процесса в направлении дезагрегации.

Патофизиологические последствия агрегации эритроцитов проявляются *нарушением микроциркуляции и последующими нарушениями* метаболизма и функции органов и систем.

Нарушения микроциркуляции обусловлены:

1. Парциальной обтурацией микрососудов вследствие оседания на их внутренней оболочке эритроцитарных агрегатов, обладающих массой, большей по сравнению с массой отдельных эритроцитов. 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 крупные агрегаты, состоящие из нескольких десятков и сотен эритроцитов, могут полностью перекрывать просвет артериол и венул. Агрегаты меньших размеров достигают более мелких сосудов, вплоть до капиллярных, вызывая их эмболию.

3. Резким замедлением кровотока, сепарацией (отделение) плазмы от эритроцитов, маятникообразным движением плазмы со взвешенными в ней агрегатами, стазом. В связи с закупоркой терминальных артериол большим количеством эритроцитарных агрегатов *капиллярные сосуды пропускают только плазму. При этом повреждается* стенка микрососудов (набухание и десквамация эндотелия). Углубляют данный процесс кислая реакция среды, местные метаболиты, биологически активные вещества (серотонин, гистамин, гепарин), поступающие в кровь в связи с массовой дегрануляцией тканевых базофилов окружающей соединительной ткани. Возникающее в связи с этим повышение проницаемости венул и капиллярных

сосудов способствует выходу 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 дальнейшим нарастанием тяжести микроциркуляторных расстройств.

Комплекс описанных выше патофизиологических нарушений микроциркуляции на заключительном этапе развития сладжа, характеризующийся выраженными нарушениями метаболизма и функций органов и тканей, а также недостаточным уровнем трофического обеспечения, называют *капиллярно-трофической недостаточностью*.

Таким образом, сладж-феномен, возникающий первоначально как местная реакция ткани на повреждение, в дальнейшем своем развитии может приобрести характер системной реакции, генерализованного ответа организма. В этом заключается его общепатологическое значение.

НАРУШЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ СОСУДОВ ОБМЕНА

Сосуды обмена (капиллярные сосуды и венулы) характеризуются двумя основными функциями: осуществлением движения крови и способностью пропускать в направлении кровь—ткань и обратно воду, растворенные газы, кристаллогидраты и крупномолекулярные (белковые) вещества.

Регуляция кровообращения в системе сосудов обмена всецело подчиняется закономерностям пре- и посткапиллярного кровотока, а также местным гуморальным влияниям.

Морфологической основой проницаемости капиллярных сосудов и венул является эндотелий и базальная мембрана. Различная по интенсивности и степени избирательности проницаемость капилляров и венул различных сосудистых областей объясняется особенностями их строения (толщиной эндотелиоцитов, базальной мембраны, наличием или отсутствием пор, пиноцитозных путей) и функционального состояния указанных структур.

Механизм перехода вещества через сосудистую стенку может быть активным и пассивным. Если силы, которые обеспечивают транспорт веществ, находятся за пределами сосудистой стенки, а транспорт осуществляется в соответствии с концентрационным и электрохимическим градиентами, такой вид транспорта называется пассивным. Существует он главным образом для переноса воды, растворенных газов и низкомолекулярных веществ, т.е. таких веществ, которые свободно проникают через сосуды обмена, в связи с чем изменение проницаемости существенно не сказывается на скорости их перехода.

Активный характер транспорт веществ носит тогда, когда он осуществляется против концентрационного и электрохимического градиентов (транспорт «в гору») и для его осуществления требуется определенное количество энергии. Особенно велика роль данного механизма в транспорте белков и других, в том числе чужеродных, макромолекул.

Пассивный механизм перехода веществ через стенку микрососудов, в свою очередь, может быть разделен на два вида: ультрафильтрацию и диф-

Основная роль в этом процессе принадлежит диффузии, скорость которой зависит от характера вещества (размера молекулы, ее конфигурации, степени гидратации, расположения электрического заряда), проницаемости стенки капиллярных сосудов и тканей, количества функционирующих сосудов, степени их расширения и скорости кровотока в них. Чем крупнее молекула, тем меньше скорость ее диффузии через стенку капиллярного сосуда. *Чем выше проницаемость стенки капиллярного сосуда, чем больше количество* функционирующих микрососудов и скорость кровотока в них, тем больше скорость диффузии. Следовательно, в физиологических условиях изменение интенсивности транскапиллярного обмена осуществляется преимущественно вследствие изменений интенсивности кровотока без нарушения структур базальной мембраны, т.е. без нарушения сосудистой проницаемости в узком значении этого слова.

При патологии часто наблюдается увеличение или уменьшение интенсивности перехода веществ через сосудистую стенку не только вследствие изменения интенсивности кровотока, но и в результате активного нарушения сосудистой проницаемости, которое сопровождается изменением структуры стенки сосудов обмена. В морфологическом отношении повышение сосудистой проницаемости характеризуется увеличением промежутков между эндотелиоцитами вследствие их сокращения и усилением везикулярного транспорта (рис. 11.2), в функциональном – усиленным переходом крупномолекулярных веществ (белков).

В механизме повышения сосудистой проницаемости при травме, ожоге, воспалении, аллергии большое значение придают кислородному голоданию тканей, ацидотическому сдвигу реакции среды, накоплению местных метаболитов, образованию биологически активных веществ, *активным глобулинам плазмы крови* (α-, β-*глобулины*),



Рис. 11.2. Пути транспорта веществ через стенку капиллярных сосудов (по P.D.Sturkie, 1971).

катионным белкам и гистонам нейтрофильных гранулоцитов. При шоке различного происхождения возможно и генерализованное нарушение сосудистой проницаемости.

По современным представлениям биологически активные амины (гистамин, серотонин) и их естественные либераторы, а также брадикинин оказывают кратковременное действие на проницаемость сосудистой стенки посредством влияния на контрактильные элементы сосудов, главным образом венул. При различных патологических процессах, особенно при воспалении, вызванном слабыми агентами (тепло, ультрафиолетовые лучи, некоторые химические вещества), эти факторы воспроизводят раннюю фазу повышения сосудистой проницаемости (10–60 мин). Более поздние нарушения проницаемости сосудистой стенки (от 60 мин до нескольких суток) вызываются протеазами, каллидином, глобулинами (α-, β-глобулины), катионными белками нейтрофильных гранулоцитов. Действие этих факторов направлено на стенку капиллярных сосудов – межклеточный цемент эндотелия и базальную мембрану – и заключается в физико-химических изменениях (в частности, деполимеризации) сложных белково-полисахаридных комплексов. При сильном повреждении тканей повышение проницаемости сосудистой стенки имеет монофазный характер и обусловлено влиянием протеаз и кининов.

При некоторых патологических процессах (феномены Шварцмана, Артюса) и заболеваниях инфекционной природы (корь, скарлатина, грипп и др.), при воздействии сильных повреждающих факторов (термических, ионизирующего излучения и др.) наряду с признаками повышенной проницаемости сосудов в виде увеличенного выхода макромолекулярных веществ можно наблюдать диапедез эритроцитов и даже микрокровоизлияния. Предполагают, что диапедез эритроцитов в околососудистую ткань осуществляется пассивно сквозь межэндотелиальные промежутки под давлением крови. Микрокровоизлияния являются следствием грубых структурных нарушений целости сосудистой стенки, повышающих ее хрупкость.

ВНЕСОСУДИСТЫЕ НАРУШЕНИЯ

Наиболее важными являются два типа внесосудистых нарушений. Одни из них существенным образом влияют на состояние микроциркуляции, служат дополнительными патогенетическими механизмами ее нарушений в условиях патологии. Прежде всего – это реакция тканевых базофилов окружающей сосуды соединительной ткани на повреждающие агенты.

При некоторых патологических процессах (воспаление, аллергическое повреждение тканей и др.) из тканевых базофилов при их дегрануляции в окружающее микрососуды интерстициальное пространство выбрасываются биологически активные вещества и ферменты. Доказана существенная роль некоторых из них в повышении противосвертывающей активности крови и в изменении ее реологических свойств (гепарин), в явлениях вазоконстрикции

серотонин) и вазодилатации (гистамин), в изменениях скорости кровотока и сосудистой проницаемости (гистамин, серотонин). Как уже было сказано, при действии гистамина и серотонина наблюдается явления агрегации эритроцитов и тромбоцитов.

Другой тип нарушений окружающей соединительной ткани включает в себя изменения периваскулярного транспорта интерстициальной жидкости вместе с растворенными в ней веществами, образования и транспорта лимфы.

В соответствии с классической теорией Старлинга (1909) переход жидкости и растворенных в ней веществ из крови в ткани осуществляется через полупроницаемую мембрану капиллярных сосудов под влиянием фильтрационного давления (ФД):

$$ФД = (ГДК + ОДТ) - (ГДТ + ОДК),$$

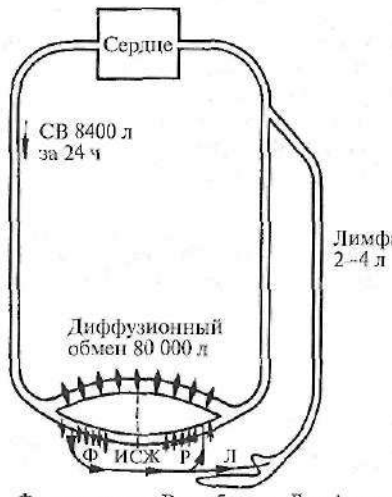
где ФД – фильтрационное давление; ГДК – гидродинамическое давление крови на стенку капиллярных сосудов (в артериальном капиллярном сосуде оно составляет – 32,5 мм рт.ст.); ОДТ – онкотическое давление ткани (4,5 мм рт.ст.); ГДТ – гидродинамическое давление ткани (3 мм рт.ст.); ОДК – онкотическое давление крови (25 мм рт.ст.).

Следовательно, в артериальном капиллярном сосуде эффективное фильтрационное давление составляет 9 мм рт.ст., которое и определяет переход жидкости из крови в ткани.

В венозном отрезке капилляров и в венулах гидродинамическое давление крови вследствие частичного перехода жидкости в интерстиций значительно снижается (до 17,5 мм рт.ст.). В результате этого ФД = (17,5 + 4,5) – (3 + 4,5) = 6 мм рт.ст., что и обусловливает частичную резорбцию жидкости из ткани в кровь. Кроме того, часть интерстициальной жидкости расходуется на образование лимфы и поступает в лимфатические сосуды.

Эти представления Старлинга о механизмах транспорта жидкости в последующем были существенным образом дополнены механизмами проницаемости стенки микрососудов (см. выше).

С учетом описанных механизмов можно рассматривать нарушение процессов транссудации и резорбции межтканевой жидкости. Усиление транссудации жидкости наблюдается при увеличении гидродинамического давления крови на стенки микрососудов (наиболее частой причиной этого является застой крови местного характера или вызванный общей недостаточностью кровообращения), уменьшении онкотического давления крови (основными причинами являются снижение продукции плазменных белков, прежде всего альбуминов, например, при голодании, воспалительных и дистрофических изменениях в паренхиме печени, расстройствах пищеварения и кишечного всасывания; значительная потеря белков при обширных ожогах, энтероколите, геморрагии, лимфоррагии, а также при заболеваниях почек воспалительной и дистрофической природы). При задержке ионов натрия в организме в связи с первичным или вторичным гиперальдостеронизмом



Фильтрация – Резорбция – Лимфоток
Жидкость 20 л – 16–18 л – 2–4 л
Белок 80–200 г – 5(?) – 75–195 г

Рис. 11.3. Взаимосвязь между фильтрацией, резорбцией и лимфообразованием в системе микроциркуляции (по Б.Фолкову, Э.Нилу, 1976).

(см. раздел XXIV – «Патологическая физиология эндокринной системы») накопление жидкости в интерстициальном пространстве обусловлено не только увеличенной трансудацией, но и перемещением ее из внутриклеточного пространства с целью выравнивания осмотической концентрации электролитов. Увеличение трансудации белков и межтканевой жидкости через стенку микрососудов бывает связано с резким повышением сосудистой проницаемости под действием воспалительных агентов (мембраногенный механизм). Особенностью последнего является более высокая концентрация белков в интерстициальной жидкости (1,5–2%) по сравнению с нормой (0,3–1,5%).

Как следует из рисунка 11.3, из 20 л фильтрата, образующихся из плазмы за сутки, 16–18 л резорбируется в венозных капиллярных сосудах и венулах, остальное количество фильтрата (2–4 л) и практически вся масса белков (80–200 г) расходуются на образование лимфы и возвращаются в кровь по лимфатической системе. Благодаря этому предотвращается накопление жидкости в тканях.

В условиях патологии, вследствие недостаточности механизмов резорбции межтканевой жидкости в кровь или вследствие уменьшения ее притока в лимфатические капилляры, определенная часть жидкости задерживается в тканях, способствуя развитию отека (см. главу XIV – «Отек»).

Нарушение резорбции жидкости в венозной части капилляра и посткапиллярной венуле чаще всего является следствием повышения тканевого коллоидно-осмотического давления, в меньшей степени обусловлено изменениями других параметров уравнения Старлинга. Кроме рассмотренного выше мембраногенного механизма, к повышению тканевого коллоидно-осмотического давления могут привести задержка белков в интерстиции вследствие нарушения выведения их в лимфатическую систему, а также расщепление крупных белковых молекул на более мелкие под действиемпротеолитических ферментов тканевого происхождения и высвобождающихся из лейкоцитов при воспалении.

Наконец, регионарные особенности строения периваскулярной соединительной ткани, различные пространственные отношения ее со специализированными клетками и микрососудами могут существенным образом влиять на транспорт веществ, в том числе и белков, по интерстиций. Допускают, что коллагеновые волокна играют роль избранных «фибропроводов» в осуществлении преимущественного или избирательного, транспорта веществ через интерстиций направлении 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 новообразование их, нарушение нормальных путей периваскулярного и интерстициального транспорта веществ и уровня резорбции интерстициальной жидкости в целом может приобретать еще 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. Под недостаточностью лимфатической системы (лимфообращения) следует понимать состояние, при котором лимфатические сосуды не выполняют свою основную функцию – осуществление полноценного и эффективного дренажа интерстиция. В соответствии с классификацией И.Русньяк, М.Фелди и Д.Сабо (1957) различают следующие формы недостаточности лимфообращения.

1. *Механическая недостаточность.* При данной форме течение 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 причин (повышение давления в магистральных венозных сосудах, спазм лимфатических сосудов, недостаточность клапанов лимфатических сосудов, прекращение мышечных сокращений – «акинетическая недостаточность»).

2. *Динамическая недостаточность* (объем трансудации межтканевой жидкости превышает возможность лимфатической системы обеспечивать эффективный дренаж межуточной ткани).

3. *Резорбционная недостаточность*, обусловленная структурными изменениями межуточной ткани, накоплением белков и осаждением их патологических видов в интерстиции и др.

Основными клиническими и патофизиологическими проявлениями недостаточности лимфообращения в острой стадии являются отек, накопление белков и продуктов их распада в межуточной ткани и развитие фиброза, склероза в хронической стадии.

Глава XII. ВОСПАЛЕНИЕ

Воспаление – типический патологический процесс, который развивается при повреждении тканей и проявляется нарушением кровообращения, изменением крови и соединительной ткани в виде альтерации, экссудации и пролиферации. В этот, преимущественно местный, процесс в той или иной мере вовлекается весь организм и прежде всего такие системы, как иммунная, эндокринная и нервная.

Возникнув на ранних этапах эволюции, этот процесс постепенно меняет свой характер, усложняется, но в нем всегда можно обнаружить два качества. С одной стороны – это повреждение с угрозой для органа и даже для всего организма, а с другой – это процесс благоприятный, помогающий организму в борьбе за выживание. Таким образом, воспаление в истории животного мира сформировалось как двуединый процесс, в котором имеются и всегда действуют элементы защитные и вредные, опасные, требующие вмешательства врача.

Основные признаки воспаления. Этот патологический процесс был известен врачам всегда. Описание его признаков можно найти в древних книгах. Цельс и Гален свели все разнообразие этих признаков к пяти кардинальным: tumor, rubor, calor, dolor, functio laesa (рис. 12-1).

Хотя со времен Цельса и Галена прошли столетия, но ученые и сегодня стараются глубже понять, как и почему на месте воспаления образуется припухлость, каковы механизмы появления краснеты и жара, почему возникает боль и как, в конце концов, нарушается функция воспаленного органа.

Экспериментальное моделирование воспаления. Воспаление является важной проблемой и предметом изучения всех отраслей медицины, различающихся лишь методами исследования. Например, врач-терапевт наблюдает течение воспаления легких (пневмонии) у постели больного, патологоанатом – при вскрытии трупа, а патофизиолог – в эксперименте на животном.

Ученик Вирхова Конгейм (1867) впервые изучил в эксперименте на лягушке кровообращение в брыжейке при воспалении, установив при этом все стадии его от гиперемии до стаза. Он также описал процесс миграции лейкоцитов через сосудистую стенку. Экспериментальная модель, предложенная Конгеймом, широко используется и в настоящее время на практических занятиях со студентами (опыт Конгейма) и в научных исследованиях.

В изучении воспаления особую роль сыграли эксперименты, поставленные И.И.Мечниковым. Особенность проведенных им исследований заключалась в том, что он рассматривал воспаление с эволюционных позиций. И.И.Мечников был первым, изучившим воспаление в филогенезе, т.е. у животных, стоящих на различных ступе-

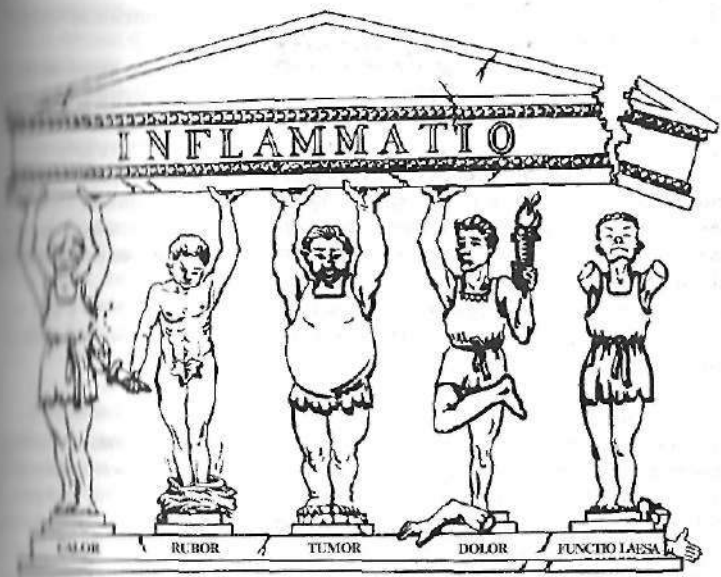


Рис. 12.1. Кардинальные признаки воспаления по Цельсу и Галену.

эволюционного развития. На прозрачной личинке морской звезды, представителе беспозвоночных, он открыл явление фагоцитоза и отвел ему основную роль в динамике воспаления. На основании этих наблюдений была построена теория воспаления, которая вошла в науку под названием сравнительно-патологической, или эволюционной. В дальнейшем патологи стали широко использовать эволюционный принцип в экспериментальном моделировании, исходя из того, что патологические явления у низших животных, представляя условия наиболее простые и первобытные, дают ключ к пониманию сложных патологических явлений, входящих в область человека» (Мечников И.И., 1892).

В 1920 г. Е.Л.Кларк и Е.Р.Кларк применили следующую методику. На двух противоположных участках кожи уха кролика удалили эпидермис и на его место вставили диски из слюды. Между дисками находился тонкий слой ткани. В такое прозрачное окошко можно было непрерывно наблюдать за кровообращением, в том числе и при действии флогогенных (воспалительных) агентов. По этой же методике *изучают кровообращение в мозговых оболочках.*

Позже Селье предложил изучать кровообращение в сосудах защечных мешков хомяка. Раздувая мешки воздухом, можно наблюдать микроциркуляцию крови в них с помощью микроскопа. Предложенная методика позволяет изучать этот процесс и в динамике,

В настоящее время для этого сконструированы совершенные мик кинематографические приборы.

Важнейшим этапом в изучении воспаления было примене биохимических методик. Одним из первых их применил Мен (1948). В настоящее время выделены многие биологически акти вещества – медиаторы воспаления и детально изучено их дейст

С помощью электронной микроскопии, ультрацентрифугир ния и других методов получены сведения о биологических мемб нах, способствующие раскрытию механизма воспалительного от проникновения лейкоцитов через сосудистую стенку, скопления в очаге воспаления и т.д.

Эксперимент имеет важное значение еще и потому, что с его помощью были детально изучены и внедрены в клинику многие про ивовоспалительные средства.

ЭТИОЛОГИЯ

Любой повреждающий агент, который по силе и длительности превосходит адаптационные возможности ткани, может вызвать воспаление. Все флогогенные факторы принято делить на внешние (экзогенные) и внутренние (эндогенные). К внешним относятся микроорганизмы (бактерии, вирусы, грибы); животные организмы (простейшие, черви, насекомые), химические вещества (кислоты, щелочи), механические (инородные тела, давление, разрыв) и термические воздействия (холод, тепло), лучевая энергия (ионизирующее и ультрафиолетовое излучения).

К эндогенным относят факторы, возникающие в самом организме в результате другого заболевания. Например, воспаление может возникнуть как реакция на опухоль, желчные или мочевые камни, образовавшийся в сосудах тромб. Причиной воспаления могут стать комплексы антиген–антитело, если они фиксируются в каком-либо органе.

ПАТОГЕНЕЗ

Из множества патогенетических механизмов воспаления можно выделить несколько, имеющих решающее значение, определяющие начало процесса, его развитие и исход: 1) повреждение от действия флогогенного агента (первичная альтерация); 2) выброс из клеток и образование биологически активных веществ – медиаторов воспаления, освобождение и активация лизосомальных ферментов, действие их на биологические макромолекулы (вторичная альтерация); 3) нарушение микроциркуляции, повышение проницаемости стенки сосудов, экссудация; 4) размножение клеток (пролиферация); 5) ликвидация дефекта.

СТАДИИ ВОСПАЛЕНИЯ

В классической патологии было принято выделять три стадии воспаления: 1) альтерацию, 2) экссудацию, 3) пролиферацию. Такое

ление сохраняется и в настоящее время. Однако новые исследования и новые факты показали, что указанные стадии не монолитны, между ними нет четких границ (например, альтерация может быть максимально выражена на стадии гнойной экссудации, а нарушения микроциркуляции могут быть неодинаковыми в одно и то же время в различных участках очага воспаления). Поэтому в зависимости от процесса, преобладающего на определенном этапе воспаления, выделяют следующие стадии (рис. 12.2):

I. *Стадия альтерации (повреждения):*
   А. Первичная альтерация.
   Б. Вторичная альтерация.
II. Стадия экссудации и эмиграции.
III. Стадия пролиферации и репарации:
   А. Пролиферация.
   Б. Завершение воспаления.

Первичная альтерация. Воспаление всегда начинается с повреждения ткани. После воздействия этиологического фактора в клетках происходят структурные, а также метаболические изменения. Они бывают разными в зависимости от силы повреждения, от вида клетки (степени зрелости) и т.д. Одни клетки гибнут, другие продолжают жить, третьи даже активируются. Последние будут играть особую роль в дальнейшем.

Вторичная альтерация. Если первичная альтерация является результатом непосредственного действия воспалительного агента, то вторичная не зависит от него и может продолжаться и тогда, когда *сам агент уже не оказывает влияния (например, при лучевом воздействии)*. Этиологический фактор явился инициатором, пусковым механизмом процесса, а далее воспаление будет протекать по законам, свойственным ткани, органу, организму в целом.

Действие флогогенного агента проявляется прежде всего на клеточных мембранах, в том числе на лизосомах. Это имеет далеко идущие последствия. Заключенные в лизосомах ферменты реактивны. Но как только лизосомы повреждаются и ферменты выходят наружу, они активируются и усугубляют то разрушительное действие, которое оказал этиологический фактор. Можно сказать, что первичная альтерация – это повреждение, нанесенное со стороны, а вторичная альтерация – это самоповреждение.

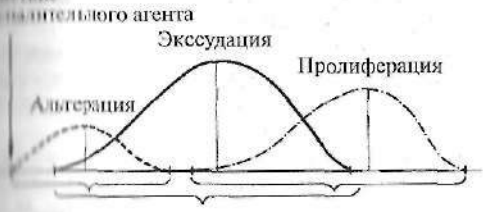


Рис. 12.2. Схематическое представление о последовательности и выраженности основных стадий воспаления. Показано, что каждая новая стадия как бы зарождается в предыдущей.

Здесь следует отметить, что вторичная альтерация представляет собой не только повреждение и разрушение. Некоторые клетки действительно гибнут, другие же не только продолжают жить, но и начинают вырабатывать биологически активные вещества, вовлекая в динамику воспаления иные клетки как в зоне воспаления, так и вне ее.

Клетки воспаления. *Макрофаги.* Установлено, что активированные макрофаги синтезируют особое вещество, получившее название интерлейкин-1 (ИЛ-1). Оно выделяется макрофагами в среду и распространяется по всему организму, где находит свои мишени, которыми являются миоциты, синовиоциты, гепатоциты, костные клетки, лимфоциты, нейроциты. По-видимому, на мембранах этих клеток имеются специфические рецепторы, благодаря которым ИЛ-1 действует именно на них, а не на другие клетки. Действие это стимулирующее и более всего изучено применительно к гепатоцитам и лимфоцитам. Действие ИЛ-1 универсально, т.е. срабатывает при любом инфекционном (воспалительном) заболевании, причем в самом начале, и таким образом дает сигнал указанным органам включиться в воспалительный (инфекционный) процесс. Есть основание предполагать, что характерные для ранних этапов заболевания симптомы (головная боль, боль в мышцах и суставах, сонливость, лихорадка, лейкоцитоз и увеличение содержания белков, в том числе иммуноглобулинов) объясняется именно действием ИЛ-1 (рис. 12.3).

Роль макрофагов не ограничивается секрецией ИЛ-1. В этих клетках синтезируется еще целый ряд биологически активных веществ, каждое из которых делает свой вклад в воспаление. К ним относятся: эстеразы, протеазы и антипротеазы; лизосомальные гидролазы – коллагеназа, аластаза, лизоцим, α-макроглобулин; монокины – ИЛ-1, колониестимулирующий фактор, фактор, стимулирующий рост фибробластов; антиинфекционные агенты – интерферон, трансферрин, транскобаламин; компоненты комплемента: С1, С2, С3, С4, С5, С6; дериваты арахидоновой кислоты: простагландин E_2, тромбоксан A_2, лейкотриены. Не следует забывать также важнейшую функцию макрофагов – фагоцитоз.

Тучные клетки. Роль этих клеток в воспалении заключается в том, что они при повреждении выбрасывают содержащиеся в их гранулах гистамин и гепарин. А так как эти клетки в большом количестве располагаются по краям сосудов, то и действие указанных веществ проявится прежде всего на сосудах (гиперемия).

Макрофаги и лаброциты находятся в тканях постоянно (клетки-резиденты). Другие клетки воспаления проникают в зону воспаления со стороны (клетки-эмигранты). К ним относятся полиморфноядерные нейтрофилы, эозинофилы и лимфоциты.

Нейтрофилы. Главная функция этих клеток – фагоцитоз. Они выселяются из костного мозга в кровь, эмигрируют из сосудов и в больших количествах скапливаются в воспаленной ткани. И ак-

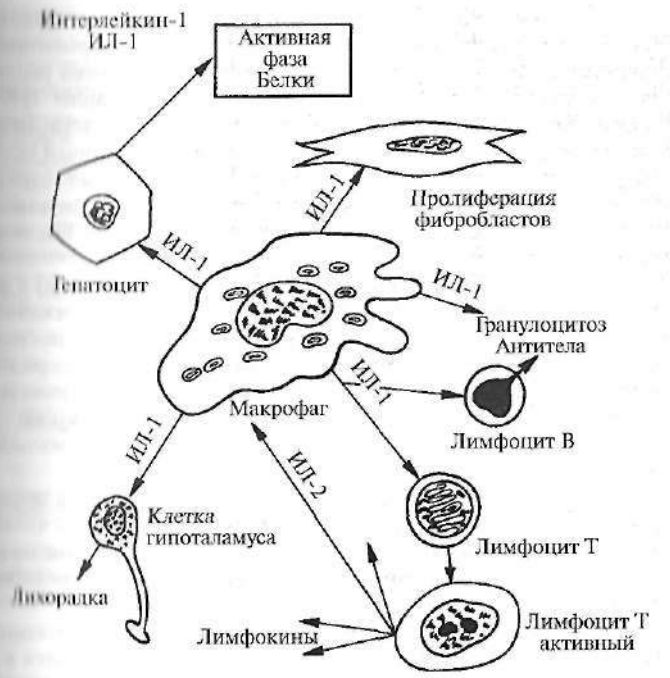


Рис. 12.3. Интерлейкин-1 (ИЛ-1) и его мишени.
В центре рисунка расположен макрофаг, который при активации (например, эндотоксином) начинает вырабатывать и выделять особый белок — интерлейкин-1. Последний активирует клетки костного мозга, лимфоциты, фибробласты, гепатоциты, а также нейроны гипоталамуса. В результате развивается флогогенная ситуация: лейкоцитоз, гипергаммаглобулинемия, увеличение СОЭ, лихорадка.

...ивное их размножение, и миграция, и фагоцитоз подвержены регулирующему влиянию биологически активных веществ (тканевых, системных, организменных). Действие их проявляется, однако, только тогда, когда на клетках имеются рецепторы, специфически реагирующие с медиатором воспаления: гистамином, адреналином, глюкокортикоидами, гамма-глобулинами и т.д.

В цитоплазме нейтрофилов имеется два типа гранул: первичные азурофильные (более крупные) — обычные лизосомы, вторичные, или специфические гранулы мельче, а главное, они содержат другой набор ферментных и неферментных веществ. В первичных гранулах содержатся кислые гидролазы, а кроме того, лизоцим, миелопероксидаза и катионные белки. Вторичные гранулы (специфические) содержат щелочную фосфатазу, лактоферрин и лизоцим. Все это важно для понимания участия нейтрофилов в воспалении (см. ниже).

Эозинофилы. Роль эозинофилов в воспалении определяется рецепторами, расположенными на поверхности, и ферментами, находящимися внутри. На наружных мембранах имеются рецепторы для комплемента, иммунных комплексов, содержащих IgE, IgG. Из ферментов следует упомянуть гистаминазу и арилсульфатазу В. Важную роль играет большой катионный белок, который способен нейтрализовать гепарин, повреждать личинки ряда паразитов. Миграция и активация эозинофилов происходит под влиянием комплемента (С5а и С5–С7), пептидов тучных клеток, ПГД, веществ, продуцируемых гельминтами.

Тромбоциты. Роль тромбоцитов (кровяных пластинок) в воспалении состоит главным образом в том, что они имеют ближайшее отношение к микроциркуляции. Наверное, это самые постоянные и самые универсальные участники воспаления. В них содержатся вещества, влияющие на проницаемость сосудов, их сократимость, рост и размножение клеток, а главное – на свертываемость крови.

Лимфоциты. Эти клетки играют роль при любом воспалении, но особенно при иммунном.

Фибробласты. Действие фибробластов проявляется в последней стадии процесса, когда в очаге воспаления увеличивается число этих клеток, оживляется синтез в них коллагена и гликозаминогликанов.

В суммарном виде данные о клетках воспаления представлены в таблице 2.

Медиаторы воспаления. Медиаторами воспаления называются биологически активные вещества, которые синтезируются в клетках или в жидкостях организма и оказывают непосредственное влияние на воспалительный процесс. Клеточные медиаторы были рассмотрены выше. Гуморальные медиаторы воспаления синтезируются в плазме и в тканевой жидкости в результате действия соответствующих ферментов. Первоначальной причиной появления (или увеличения количества) этих веществ является альтерация. Именно в результате повреждения клеток освобождаются и активируются лизосомальные ферменты, которые активируют другие ферменты, в том числе содержащиеся в плазме, в результате чего возникает целый ряд биохимических реакций. Поначалу они носят хаотический характер («пожар обмена»), а продукты расщепления не имеют физиологического значения, нередко токсичны. Постепенно, однако, в этом процессе появляется определенный биологический смысл. Протеолитические ферменты расщепляют белки не до конца, а только до определенного этапа (ограниченный протеолиз), в результате чего образуются специфические вещества, действующие целенаправленно и вызывающие специфический патофизиологический эффект. Оказалось, что одни из них действуют преимущественно на сосуды, повышая их проницаемость, другие – на эмиграцию лейкоцитов, третьи – на размножение клеток. Первым обнаружил определенный «порядок» и закономерность в процессе воспаления В.Менкин. В воспалительном экссудате он выявил

Таблица 2

Клетки воспаления

Название клеток	Вырабатываемые и секретируемые вещества	*Участие в воспалении*
Макрофаги: фиксированные подвижные печеночные легочные селезеночные	Интерлейкин-1, ферменты интерферон фрагменты комплемента простагландины *ингибиторы протеаз*	Фагоцитоз Кооперация с другими клетками воспаления. Действие на фибробласты, лимфоциты, гепатоциты, нейроны
Тучные клетки	Гистамин, фактор хемотаксиса эозинофилов, гепарин, *фактор активации тромбоцитов*, медленно реагирующая субстанция	Выработка биологически активных веществ
Нейтрофилы	*Фактор активации тромбоцитов*, лейкотриены, ферменты, антимикробные факторы	Хемотаксис, фагоцитоз, цитотоксическое действие
Эозинофилы	Гистаминаза, арилсульфатаза, большой катионный белок	Деградация гистамина, лейкотриенов
Тромбоциты (кровяные пластинки)	Простагландины, тромбоксан, лейкотриены; тромбоцитарный фактор роста, фактор проницаемости, катионные белки, серотонин, гистамин, гидролазы, адреналин	Агрегация, свертывание крови
Лимфоциты Т и В	Интерлейкины, лимфокины, иммуноглобулины	Иммунитет, киллерное действие
Фибробласты	Коллаген, гликозаминогликаны, фибронектин	Миграция, пролиферация, созревание; восстановление дефекта

и индивидуализировал химические вещества и сопоставил с ними определенные слагаемые воспаления: гиперемию, лейкоцитоз, хемотаксис.

Одним из клеточных медиаторов воспаления является *гистамин*. Он содержится в гранулах тканевых базофилов (тучные клетки или лаброциты) в комплексе с гепарином и химазой в неактивной форме. В свободном состоянии он оказывает расширяющее действие на мелкие сосуды (капилляры, венулы), увеличивая проницаемость их стенки. В малых дозах гистамин расширяет артериолы, в больших – суживает венулы. Выброс гистамина осуществляется вместе с выбросом в окружающую среду всех или части гранул тканевых базофилов при их дегрануляции. Этому может способствовать воздействие тепла, ионизирующего или ультрафиолетового излучения, растворов солей, кислот, белков, синтетических полимеров

и мономеров, поверхностно-активных веществ. Дегрануляция всегда наблюдается при иммунных реакциях, т.е. при взаимодействии антигена с антителом на поверхности тканевых базофилов.

Другим клеточным медиатором воспаления является *серотонин*. У человека он содержится в тромбоцитах, хромаффинных клетках слизистой оболочки кишок, а также в некоторых нервных структурах. При разрушении клеток серотонин поступает в среду, вызывая повышение проницаемости сосудов.

Тканевые базофилы вырабатывают также гепарин, роль которого при воспалении заключается в том, что он препятствует образованию фибрина на внутренней оболочке капилляров, способствуя также увеличению проницаемости их стенки.

Лимфокины – вещества белковой природы, образующиеся в лимфоцитах, также относятся к медиаторам воспаления. Описано более десяти различных лимфокинов. При воспалении наибольшее значение имеют три из них: фактор, угнетающий эмиграцию макрофагоцитов, фактор, активирующий макрофагоциты, фактор хемотаксиса.

В клетках крови (лейкоцитах, тромбоцитах и др.) образуется еще одна группа веществ, играющих важную роль в динамике воспаления. Это простагландины. Источником их образования являются фосфолипиды клеточных мембран. Нарушение строго упорядоченной структуры фосфолипидов в мембране делает их доступными действию фосфолипазы A_2, в результате чего отщепляется арахидоновая кислота. С нее начинается каскад химических реакций, идущих в двух направлениях. Если на арахидоновую кислоту действует фермент циклоксигеназа, то в итоге образуются простагландины ($ПГЕ_2$, $ПГФ_2$, $ПГИ_2$) или простациклины ($ПГИ_2$), если же свою активность проявляет прежде всего липоксигеназа, то получаются лейкотриены. Дальнейшее превращение простагландинов происходит под влиянием тромбоксансинтетазы, в результате чего образуется тромбоксан А. Последний вызывает сужение сосудов, агрегацию тромбоцитов, тромбоз, отек, боль.

Другой путь биосинтеза простагландинов заключается в том, что под влиянием простациклинсинтетазы образуется простациклин ($ПГИ_2$). Этот процесс совершается в эндотелиоцитах, где и находится указанный фермент. Он оказывает действие, противоположное тромбоксану: расширяет сосуды и подавляет агрегацию тромбоцитов. Таким образом, арахидоновая кислота дает начало двум веществам с противоположным действием, причем выбор одного из путей биосинтеза, по-видимому, связан с состоянием эндотелия. В неповрежденных эндотелиальных клетках содержится достаточно простациклинсинтетазы, и весь $ПГГ_2$ превращается в простациклин. Если же эндотелий поврежден, то этого фермента будет недоставать и потому часть $ПГГ_2$ превращается в тромбоксан 2. Арахидоновый каскад представляет интерес еще и потому, что в ходе него образуются свободные радикалы, которые могут повреждать клеточные мембраны.

Лейкотриены оказывают хемотаксическое и хемокинетическое (ненаправленное движение) действие, повышают проницаемость, вызывают сокращение гладких мышц, индуцируют образование тромбоксанов.

К медиаторам воспаления относятся также циклические нуклеотиды, которые правильнее было бы назвать не медиаторами, а модуляторами, так как они не создают полной картины воспаления, а могут лишь в той или иной степени преобразовывать ее. Циклические нуклеотиды обусловливают эффект действия других медиаторов, выделение клетками лизосомальных ферментов и др. Отмечено противоположно направленное действие цАМФ и цГМФ. Так, первый подавляет выделение гистамина и лизосомальных ферментов, а второй, наоборот, способствует ему.

Из гуморальных медиаторов воспаления наибольшее значение имеют кинины – группа вазоактивных полипептидов, образующихся в результате каскада биохимических реакций, начинающихся с активации фактора Хагемана (рис. 12.4). Соприкосновение с поврежденной поверхностью или изменение внутренней среды (температура, pH) приводит к тому, что этот фактор становится активным и действует на находящийся в плазме прекалликреин, превращая его в калликреин. Последний, в свою очередь, влияет на α_2-глобулины, отщепляя от них полипептидную цепочку, состоящую из 9 (брадики-



Рис. 12.4. Система плазменных кининов.

нин) или 10 аминокислотных остатков (каллидин). Плазменные ки нины оказывают непосредственное влияние на тонус и проница мость сосудистой стенки, вызывая расширение прекапиллярны артериол и увеличивая проницаемость стенки капилляров. Кроме то го, они обусловливают типичные для воспаления зуд и боль. Медиа торы калликреин-кининовой системы при воспалении влияют н реологические свойства крови, т.е. на ее способность находить в жидком и текучем состоянии. Из рисунка 12.4 видно, что активны фактор Хагемана может инициировать процессы кининообразова

Таблица

Медиаторы воспаления

Название	Оказываемое действие	Происхождение
Клеточные медиаторы		
Гистамин	Местное расширение сосудов, повышение их проницаемости, особенно венул	Гранулы тучных клеток
Серотонин	Спазм посткапиллярных венул, повышение проницаемости стенки сосудов	Тромбоциты, хромаффинные клетки слизистой оболочки пищеварительного канала
Лизосомальные ферменты	Вторичная альтерация, хемотаксис	Гранулоциты, тканевые базофилы, макрофаги
Катионные белки	Повышение проницаемости стенки сосудов	Нейтрофильные гранулоциты
Продукты расщепления арахидоновой кислоты (кислые арахидонилы)		
Простагландины ($ПГЕ_1$)	Проницаемость сосудов, отек, хемотаксис	Арахидоновая кислота
Тромбоксан ($ТХА_2$)	Агрегация тромбоцитов, вазоконстрикция, свертывание крови	Тромбоциты
Простациклин ($ПГИ_2$)	Дезагрегация тромбоцитов, расширение сосудов	Эндотелиоциты
Лейкотриены	Хемотаксис, сокращение гладких мышц, отек	Лейкоциты
Гуморальные медиаторы		
Кинины (брадикинин, каллидин)	Расширение капилляров, увеличение проницаемости, боль, зуд	α_2-глобулины крови
Система комплемента (фрагменты С3а, С5а)	Хемотаксис, цитолиз	Плазма крови

ния, гемокоагуляции и фибринолиза. Выпадение нитей фибрина и образование тромбов в зоне воспаления определенным образом связаны с состоянием калликреин-кининовой системы.

К гуморальным медиаторам воспаления относятся компоненты комплемента. Известно, что последний является важным защитным фактором организма, но вместе с этим он может способствовать повреждению собственных тканей, что бывает при воспалении, особенно иммунном. Объясняется это тем, что из 9 компонентов комплемента 3 имеют ближайшее отношение к рассматриваемому процессу. Так, комплемент С5 обладает способностью фиксироваться на сенсибилизированных и несенсибилизированных антителами клетках и разрушать их мембраны. Фрагменты С3а и С5а, а также макромолекулярный комплекс С567 вызывают хемотаксис лейкоцитов. Наконец, клетки, нагруженные фрагментами С3б, становятся объектом активного фагоцитоза. Характеристика основных медиаторов воспаления приведена в таблице 3.

Сосудистые расстройства. *Экссудация и эмиграция.* Воспаление характеризуется нарушением местного крово- и лимфообращения, прежде всего микроциркуляции. Микроциркуляцией принято называть движение крови в терминальном сосудистом русле (в артериолах, метартериолах, капиллярных сосудах и венулах), а также транспорт различных веществ через стенку этих сосудов.

Микроциркуляцию удобно изучать с помощью опыта Конгейма (рис. 12.5). При микроскопическом исследовании можно наблюдать, как сразу же после действия раздражителя (травма при извлечении

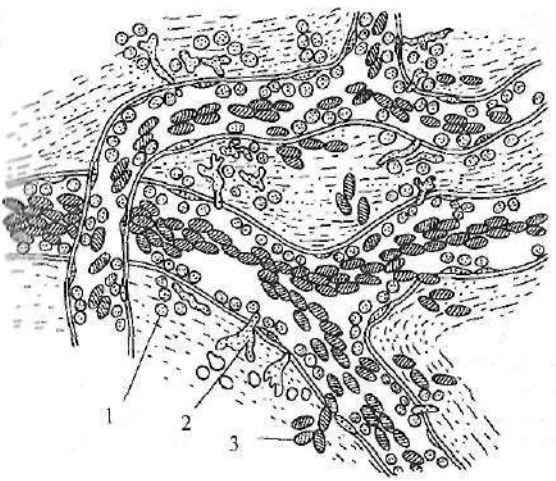


Рис. 12.5. Воспаление брыжейки лягушки:
1 – эмигрировавшие лейкоциты; 2 – эмиграция лейкоцитов; 3 – эритроциты в ткани.

кишки) возникает спазм артериол, который носит рефлекторный характер и скоро проходит. Вслед за этим развивается артериальная гиперемия. Она является результатом образования в воспаленном очаге большого количества вазоактивных веществ – медиаторов воспаления, которые расслабляют мышечные элементы стенки артериол и прекапилляров. Это приводит к увеличению притока артериальной крови, ускоряет ее движение, открывает ранее не функционировавшие капилляры, повышает в них давление. Кроме того, приводящие сосуды расширяются в результате паралича вазоконстрикторов, сдвига pH среды в сторону ацидоза, накопления ионов калия, снижения эластичности окружающей сосуды соединительной ткани.

Через 30–60 мин после начала эксперимента картина воспаления постепенно меняется: артериальная гиперемия сменяется венозной. При этом скорость движения крови уменьшается, меняется характер кровотока. Так, если при артериальной гиперемии клетки крови располагались главным образом в центре сосуда (осевой ток), а у стенок находились плазма и небольшое число лейкоцитов (плазматический ток), то теперь такое разделение нарушается. Изменяются реологические свойства крови. Она становится более густой и вязкой, эритроциты набухают, образуя агрегаты, т.е. беспорядочные скопления, которые медленно движутся или совсем останавливаются в сосудах малого диаметра.

Развитие венозной гиперемии объясняется действием ряда факторов, которые можно разделить на три группы: 1) факторы крови; 2) факторы сосудистой стенки; 3) факторы окружающих тканей. К факторам, связанным с кровью, относятся краевое расположение лейкоцитов, набухание эритроцитов, выход жидкой части крови в воспаленную ткань и сгущение крови, образование тромбов вследствие активации фактора Хагемана, уменьшения содержания гепарина. Влияние факторов сосудистой стенки на венозную гиперемию проявляется набуханием эндотелия, в результате чего просвет мелких сосудов еще больше сужается. Измененные венулы теряют эластичность и становятся более податливыми сдавливающему действию инфильтрата. И, наконец, проявление тканевого фактора состоит в том, что отечная ткань, сдавливая вены и лимфатические сосуды, способствует развитию венозной гиперемии.

С развитием престатического состояния наблюдается маятникообразное движение крови – во время систолы она движется от артерий к венам, во время диастолы – в противоположном направлении. Наконец, движение крови может полностью прекратиться и развивается стаз, следствием которого могут быть необратимые изменения клеток крови и тканей.

Одним из характерных признаков воспаления являются экссудация и эмиграция лейкоцитов.

Экссудация – выход жидкой части крови, электролитов, белков и клеток из сосудов в ткани (рис. 12.6). Выход лейкоцитов (эмиграция) занимает в этом процессе особое место.



Рис. 12.6. Патогенез воспаления. Последовательность событий, которые совершаются в воспалительном очаге.

Выходящая из сосудов жидкость (экссудат) пропитывает воспаленную ткань или сосредоточивается в полости, например в перикардиальной, в передней камере глаза и т.д. Основной причиной экссудации является повышение проницаемости гистогематического барьера, т.е. сосудистой стенки прежде всего капиллярных сосудов и венул. Исследования показали, что выход жидкости и растворенных в ней веществ осуществляется в местах соприкосновения эндотелиальных клеток. Щели между ними могут увеличиваться при расширении сосудов, а также, как полагают, при сокращении контрактильных структур и округлении эндотелиальных клеток. Кроме того, клетки эндотелия способны «заглатывать» мельчайшие капельки жидкости (микропиноцитоз), переправлять их на противоположный конец клетки и выбрасывать в близлежащую среду (экструзия).

Электронный микроскоп позволяет не только наблюдать эти микровезикулы, но измерить их и подсчитать число. Оказалось, что при воспалении происходит активизация микровезикулярного транспорта, что связано с затратой энергии. Об этом свидетельствует его

остановка под влиянием ингибиторов образования макроэргических соединений.

Транспорт жидкости в ткани зависит от физико-химических изменений, происходящих по обе стороны сосудистой стенки. В связи с выходом белка его количество вне сосудов увеличивается, что способствует повышению онкотического давления. При этом происходит расщепление белковых и других крупных молекул на более мелкие. Гиперонкия и гиперосмия создают приток жидкости в воспаленную ткань. Этому способствует и повышение внутрисосудистого гидростатического давления в связи с изменениями кровообращения в очаге воспаления.

Экссудат отличается от *транссудата* тем, что содержит большее количество белков (более 2%). Если проницаемость стенки сосудов нарушена незначительно, то в экссудат, как правило, проникают альбумины и глобулины. При сильном нарушении проницаемости из плазмы в ткань поступает белок с большой молекулярной массой (фибриноген). При первичной, а затем и вторичной альтерации проницаемость сосудистой стенки увеличивается настолько, что через нее начинают проникать не только белки, но и клетки. При венозной гиперемии этому способствует расположение лейкоцитов вдоль внутренней оболочки мелких сосудов и более или менее прочное их прикрепление к эндотелию (феномен краевого стояния лейкоцитов).

Прикрепление лейкоцитов к сосудистой стенке объясняется тем, что ее внутренняя оболочка при воспалении покрывается хлопьевидным слоем, в состав которого входят фибрин, гликозаминогликаны, гликопротеиды, сиаловые кислоты и др. На электрограммах этот слой имеет вид бахромы.

Эмиграция. Выход лейкоцитов из просвета сосудов через сосудистую стенку в окружающую ткань. Этот процесс совершается и в норме, но при воспалении приобретает гораздо большие масштабы. Смысл эмиграции состоит в том, чтобы в очаге воспаления скопилось достаточное число клеток, играющих роль в развитии воспаления (фагоцитоз и т.д.).

В настоящее время механизм эмиграции изучен довольно хорошо. С помощью микроскопа на живом объекте установлено, что лейкоцит пропускает между двумя эндотелиальными клетками свои псевдоподии, а затем и все тело. На электронограммах видно, что лейкоциты выходят за пределы сосуда на стыке между эндотелиальными клетками. Это объясняется округлением эндотелиоцитов и увеличением интервалов между ними. После выхода лейкоцитов контакты восстанавливаются. Некоторые авторы допускают, что есть и второй путь эмиграции лейкоцитов – трансцеллюлярный, т.е. через цитоплазму эндотелиальных клеток. Однако в последнее время существование этого пути, по крайней мере в норме, подвергается сомнению.

После прохождения через слой эндотелия лейкоциту предстоит преодолеть еще одно и, по-видимому, более значительное препят-

стенке, а именно базальную мембрану. Она имеет толщину 40–60 нм и состоит из коллагеновых волокон и гомогенного вещества, богатого гликозаминогликанами. При прохождении через базальную мембрану полиморфно-ядерный лейкоцит атакует ее своими ферментами (эластаза, коллагеназа, гиалуронидаза). Они влияют на молекулярную структуру базальной мембраны, увеличивая ее проницаемость. Кроме ферментов, в этом случае определенную роль играют и содержащиеся в нейрофильных гранулоцитах катионные белки. Они действуют на коллоидное вещество мембраны, временно переводя его из геля в золь, увеличивая тем самым его проницаемость для клетки.

В эмиграции лейкоцитов в очаг воспаления наблюдается определенная очередность: сначала эмигрируют нейтрофильные гранулоциты, затем – моноциты и, наконец, – лимфоциты. Эту последовательность описал И.И.Мечников. Более позднее проникновение моноцитов объясняется их меньшей хемотаксической чувствительностью. После завершения воспалительного процесса в очаге наблюдается постепенное исчезновение клеток крови, начиная с тех лейкоцитов, которые появились раньше (нейтрофильные гранулоциты). Позже элиминируются лимфоциты и моноциты.

Клеточный состав экссудата в значительной степени зависит от этиологического фактора воспаления. Так, если воспаление вызвано гноеродными микробами (стафилококки, стрептококки), то в выпотевшей жидкости преобладают нейтрофильные гранулоциты, если оно протекает на иммунной основе (аллергия) или вызвано паразитами (гельминты), то наблюдается множество эозинофильных гранулоцитов. При хроническом воспалении (туберкулез, сифилис) в экссудате содержится большое число мононуклеаров (лимфоциты, моноциты).

В очаге воспаления осуществляется активное движение лейкоцитов к химическим раздражителям, которыми могут быть продукты протеолиза тканей. Это явление описал И.И.Мечников и назвал его хемотаксис. Хемотаксис имеет значение на всех этапах эмиграции лейкоцитов, особенно во время движения в экстравазальном пространстве и в ткани, в которой отсутствуют сосуды (роговица). Если воспаление вызвано инфекционным агентом, то для хемотаксиса большое значение имеют продукты жизнедеятельности микроорганизмов, а также вещества, образующиеся в результате взаимодействия антигена и антитела.

В хемотаксисе лейкоцитов большое значение имеет система комплемента. Это прежде всего компоненты комплемента С3 и С5. Лейкотаксически активные компоненты комплемента С3 и С5 могут образовываться под влиянием различных ферментов: трипсина, тромбина, плазмина.

Процесс эмиграции может не только стимулироваться, но и подавляться. Ингибиторы хемотаксиса вырабатываются активированными антигеном лимфоцитами. Понятно, что подвижность лейкоцитов

будет уменьшаться, если на них подействовать такими ингибиторами обмена, как колхицин, пуромицин, актиномицин D, алкоголь.

В механизме движения лейкоцитов играют роль некоторые физико-химические факторы, например понижение поверхностного натяжения и выпячивание цитоплазмы в сторону раздражителя. Положительно заряженные макромолекулы могут уменьшать отрицательный заряд лейкоцитов и вызывать электростатическую неустойчивость их мембран. Это может привести к движению макромолекул (по типу укорочения – удлинение) как в цитолемме, так и в цитоплазме.

Фагоцитоз. В очаге воспаления главная функция лейкоцитов заключается в том, чтобы поглощать и переваривать инородные частицы (фагоцитоз). У одноклеточных организмов фагоцитоз служит для пищеварения, у высокоорганизованных эту функцию сохранили только некоторые клетки и она приобрела защитный характер. Все фагоцитирующие клетки И.И.Мечников разделил на микро- и макрофаги. Первые (полиморфно-ядерные лейкоциты) фагоцитируют микроорганизмы, вторые (моноциты, гистиоциты) поглощают и более крупные частицы, в том числе клетки и их обломки.

Различают четыре стадии фагоцитоза: приближение (хемотаксис), прилипание, поглощение, переваривание. Первая стадия (хемотаксис) была рассмотрена выше. Вторая стадия фагоцитоза – прилипание объясняется способностью фагоцитов образовывать тонкие цитоплазматические выпячивания, которые выбрасываются по направлению к объекту фагоцитоза и с помощью которых осуществляется прилипание. Определенное значение при этом имеет поверхностный заряд лейкоцитов. Лейкоциты с отрицательным зарядом лучше прилипают к объекту с положительным зарядом. Этому способствует модификация поверхности микроорганизмов, например, при фиксации на их поверхности антител (эффект опсонизации). Описано специальное вещество, которое стимулирует фагоцитоз. Это тафтсин (тетрапептид), который синтезируется в селезенке и активируется на клеточной мембране.

Третья стадия фагоцитоза – поглощение объекта лейкоцитами – может происходить двумя способами: 1) контактирующий с объектом участок цитоплазмы втягивается внутрь клетки, а вместе с ним втягивается и объект; 2) фагоцит прикасается к объекту своими длинными и тонкими псевдоподиями, а потом всем телом подтягивается в сторону объекта и обволакивает его. И в том, и в другом случае инородная частица окружена цитоплазматической мембраной и вовлечена внутрь клетки. В итоге образуется своеобразный мешочек с инородным телом (фагосома). Четвертая стадия фагоцитоза – переваривание. Лизосома приближается к фагосоме, их мембраны сливаются, образуя единую вакуоль, в которой находятся поглощенная частица и лизосомальные ферменты (фаголизосома). В фаголизосомах устанавливается оптимальная для действия ферментов реакция (pH около 5,0) и начинается переваривание поглощенного объекта.

На рисунке 12.7 показан весь «арсенал», которым располагает активный микрофаг и который он пускает в ход на разных этапах фагоцитоза. Следует, однако, сказать, что одни ферменты не могут обеспечить достаточного киллерного действия. Эффективность фагоцитоза возрастает, когда в процесс подключается так называемая *кислородная система*. Как известно, в норме лейкоциты черпают энергию в основном вследствие гликолиза. При фагоцитозе повышается потребление кислорода, причем столь резкое, что его принято называть *«респираторным взрывом»* (рис. 12.8). Смысл столь резкого (до 10 раз) повышения потребления кислорода состоит в том, что он используется для борьбы с микроорганизмами. Это происходит следующим образом. Заимствованный из среды кислород активируется

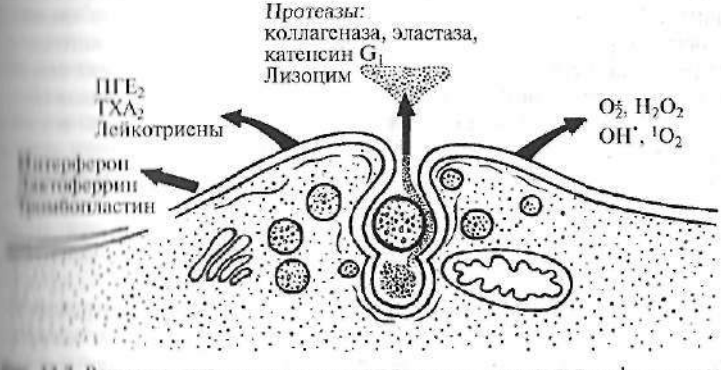


Рис. 12.7. Вещества, выделяемые активными полинуклеарами при фагоцитозе.

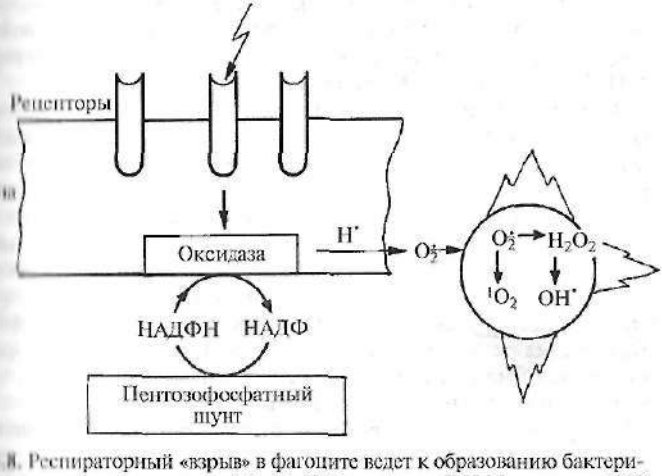


Рис. 12.8. Респираторный «взрыв» в фагоците ведет к образованию бактерицидных веществ (справа в кружке) (по А.Н.Маянскому, Д.Н.Маянскому, 1983).

путем частичного восстановления. При этом образуются перекись водорода и так называемые свободные радикалы — супероксидный анион – радикал O_2^-, синглетный кислород $^1O_2$. Эти высокоактивные соединения вызывают перекисное окисление липидов, белков, нуклеиновых кислот, углеводов и при этом повреждают построенные из этих веществ клеточные структуры микроорганизмов. Особенно легко окисляются ненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав клеточных мембран. Кислородный механизм пускается в ход, когда рецептор фагоцита приходит в контакт с объектом фагоцитоза. С этого момента начинается активация ферментов, которые переносят электроны на кислород, заимствуя их у восстанавливаемых молекул. Такими молекулами являются прежде всего НАДФН, которые под действием НАДФН-оксидаз окисляются до НАДФ, а дефицит же НАДФН восполняется в результате окисления глюкозы в пентозофосфатном шунте. Эффективность действия такого окислителя, как перекись водорода, еще более возрастает, когда оно сочетается с действием миелопероксидазы и одного из галоидов (ионов хлора или иода). Взаимодействие H_2O_2, миелопероксидазы и хлора приводит к окислению ионов хлора и образованию гипохлорной кислоты, которая разрушает сульфгидрильные группы микробных ферментов, пептидные элементы клеточных мембран. Возможно, что эта реакция приобретает цепной характер, когда при окислении одних веществ образуются другие, сами являющиеся окислителями (например, альдегиды).

Конечно, в этой ситуации фагоцит и сам подвергается агрессивному действию названных веществ, но он обладает мощным механизмом, благодаря которому избыточного накопления активных форм кислорода не происходит. Защитную роль при этом играют прежде всего два фермента: глютатионпероксидаза и глютатионредуктаза, роль которых заключается в том, что первый переносит водород на окисленный глютатион, а второй снимает этот водород и передает его на H_2O_2, в результате чего образуются две молекулы воды.

Определенную роль играет каталаза, выводящая из клеток избыток перекиси водорода. Супероксидный анион обезвреживается особым ферментом — супероксиддисмутазой. У фагоцитов имеются и другие, не связанные с кислородом, механизмы борьбы с микроорганизмами. К ним относятся: *лизоцим*, разрушающий мембраны бактерий; *лактоферрин*, конкурирующий за ионы железа и, наконец, *катионные белки*, нарушающие структуру мембран микроорганизмов. Совместное действие механизмов обеих групп приводит к разрушению объекта фагоцитоза. Следует отметить, что фагоциты могут выделять в окружающую среду характерные для них ферментные и неферментные биологически активные вещества и тогда их действие происходит экстрацеллюлярно.

Нарушение обмена веществ в очаге воспаления. Интенсивность обмена веществ при воспалении, особенно в центре очага, повышается. Освобождающиеся из поврежденных лизосом ферменты

...ируют находящиеся в очаге углеводы, белки, нуклеиновые ...оты, жиры. Продукты гидролиза подвергаются воздействию ...ментов гликолиза, активность которых также повышается. Это ...ается и к ферментам аэробного окисления. При изучении дей... флогогенного агента (кротонового масла) на кожу в экс...менте было установлено, что потребление кислорода при этом ...ается на 30–35%. Однако это длится недолго – на протяже... ...ч. *Дальнейшая альтерация клеток сопровождается повреж...* ...митохондрий – морфологического субстрата, на котором ло...уются ферменты цикла Кребса и где осуществляется аэробное ...ление и сопряженное с ним окислительное фосфорилирование. ...зи с этим окисление еще более нарушается при почти неизмен... гликолизе, что приводит к увеличению содержания молочной ...рбоновых кислот (α-кетоглутаровой, яблочной, янтарной). ...ление при этом не завершается в цикле Кребса, снижается ...вание углекислоты, уменьшается дыхательный коэффициент. ...характеристики метаболизма при воспалении издавна ...ается термин «пожар обмена». Аналогия состоит не только ..., что обмен веществ в очаге воспаления резко повышен, ...в том, что «горение» происходит не до конца, а с образованием ...исленных продуктов (полипептиды, жирные кислоты, кето... тела).

...ледовательно, воспаление всегда начинается с усиления обмена ...ств. Этим в значительной степени объясняется один из карди...ных признаков процесса – повышение температуры. В дальней... интенсивность метаболизма снижается, а вместе с этим изменя... и его направленность. Если сначала, т.е. в остром периоде вос...ления, преобладают процессы распада, то в дальнейшем – ...ессы синтеза. Разграничить их во времени практически невоз...но. Когда преобладают катаболические процессы, наблюдаются ...меризация белково-гликозаминогликановых комплексов, ...ад белков, жиров и углеводов, появление свободных аминокис... полипептидов, аминосахаров, уроновых кислот. Некоторые из ...вующихся веществ представляют особый интерес (кинины, ...гландины), так как, включаясь в динамику воспаления, они ...дают ему определенный оттенок. Анаболические процессы по...ются очень рано, но преобладают на более поздних стадиях вос...ления, когда проявляются восстановительные (репаративные) ...ции. В результате активирования определенных ферментов ...ивается синтез ДНК и РНК, повышается активность гистиоци... и фибробластов. В связи с повышением в них активности ...ментов окислительно-восстановительных процессов акти...уются процессы окисления и окислительного фосфорилирова... *увеличивается выход макроэргов.*

Физико-химические изменения в очаге воспаления. Вследствие ...шения тканевого окисления и накопления в тканях недоокис...ных продуктов развивается ацидоз. Сначала он компенсируется

буферными механизмами, а затем становится декомпенсированным, в результате чего pH экссудата снижается. Концентрация ионов водорода тем выше, чем интенсивнее выражено воспаление. При остром абсцессе pH гноя может снизиться до 5,3. Наряду с повышенной кислотностью в воспаленной ткани повышается осмотическое давление, что является результатом усиления катаболических процессов: крупные молекулы расщепляются на более мелкие, их концентрация повышается. Увеличивается также содержание электролитов (ионов Na, K, Ca). Концентрация ионов калия, освобождающегося из гибнущих клеток, в гнойном экссудате может достигать 256–511 ммоль/л (100–200 мг%), тогда как в нормальных тканях она не превышает 51,5 ммоль/л (20 мг%). Определение осмотического давления по снижению показателя точки замерзания экссудата показало, что депрессия составляет 0,6–0,8, что в пересчете на единицы измерения давления свидетельствует о повышении с 759–800 кПа (7,5–7,9 атм) в норме до 810–1114 кПа (8–11 атм) при воспалении (Шаде).

Ацидоз обусловливает набухание элементов соединительной ткани. Повышение осмотического давления усиливает экссудацию и местный отек. Этим объясняются главные признаки воспаления – появление припухлости и боли, наличие которой тоже в значительной степени объясняется натяжением ткани, возникающим при припухлости.

Пролиферация и завершение процесса. На этой стадии постепенно прекращаются разрушительные процессы и сменяются созидательными процессами. Прежде всего – это размножение клеток и возмещение возникшего ранее дефекта новообразованными клетками. Одновременно с размножением клеток и даже несколько опережая его, идет процесс активного погашения воспалительного процесса, что проявляется ингибицией ферментов, дезактивацией воспаления, расщеплением и выведением токсических продуктов. Активность клеток воспаления тормозится разными механизмами. Что касается ингибиторов, то в этом отношении важнейшую роль играет α_2-макроглобулин (α_2-М). Этот белок имеет широкий спектр действия. Он является главным ингибитором кининообразующих ферментов крови и таким образом устраняет их влияние: расширение и повышение проницаемости сосудов. Кроме того, он ингибирует большинство протеиназ из лейкоцитов, в том числе коллагеназу и эластазу и тем самым предохраняет от разрушения элементы соединительной ткани. Наконец, макроглобулин α_2-М может связываться с мембранами нейтрофилов и таким образом тормозить их реакцию на С3а и С5а (хемотаксис). В контроль за воспалением включаются и другие ингибиторы, в том числе α-антихимотрипсин (α_1-АХ), который тормозит катепсин I и химотрипсин. Антитромбин III и α_2-антиплазмин ингибируют сериновые ферменты и являются главными ингибиторами системы коагуляции, фибринолиза и комплемента.

В прекращении разрушительных явлений при воспалении [illegible] роль играет устранение свободных радикалов. Внутри [illegible] свободные радикалы нейтрализует супероксиддисмутаза, [illegible] экстрацеллюлярной фазе – церулоплазмин, катализируя реакцию: $HO_2^{\cdot} + HO_2^{\cdot} \rightarrow H_2O_2 + O_2$.

Изменяется взаимоотношение между клетками. Они перестают вырабатывать одни медиаторы и начинают синтезировать другие. Теперь на тот же медиатор клетка может дать совсем другой ответ, потому что на ее поверхности появляются совсем другие рецепторы, [illegible] проникают внутрь (интернализация).

Гистамин – типичный инициатор воспаления, но его эффект [illegible] воспаления может стать совсем иным, чем вначале. Оказалось, что это зависит от того, какие рецепторы «выставлены» на эффекторных клетках (например, на эндотелиоцитах) в данный момент. Если это H_1, то действие будет провоспалительное, а если H_2, то – противовоспалительное.

Полиморфно-ядерные нейтрофилы тоже подвергаются регулирующему влиянию тучных клеток. Гистамин, действуя на рецепторы H_2, тормозит их хемотаксис, фагоцитарную активность, высвобождение лизосомальных протеаз. О сложных отношениях между [illegible] воспаления свидетельствует следующий факт. Известно, что тучные клетки при дегрануляции выделяют в среду два медиатора воспаления – гистамин и лейкотриен. В эозинофилах же содержатся два фермента, разрушающие эти медиаторы: гистаминаза и арилсульфатаза. Примечательно и то, что тучные клетки содержат [illegible] вещество, привлекающее к ним эозинофилы. Это вещество называется фактором хемотаксиса эозинофилов. В итоге получается так, что эмигрирующие в зону воспаления эозинофилы разрушают медиаторы, выделенные тучными клетками, и тем самым [illegible] воспаление.

Для завершения процесса воспаления, особенно иммунного, большое значение имеет снижение активности лимфоцитов. В этом отношении гистамин тоже играет свою роль. Через рецепторы H_2 он тормозит секрецию лимфокинов, понижает митотическую активность лимфобластов, ограничивает активность Т-киллеров. Лимфокины инактивируются также и макрофагами через один из монокинов гистамина.

В инактивации клеток воспаления, кроме местных факторов, большую роль играют также и общие факторы, в том числе эндокринные. Гормон коры надпочечников кортизол тормозит синтез биологически активных веществ в клетках, вызывает лимфопению, уменьшает число базофилов и эозинофилов. Кроме того, он стабилизирует мембраны лизосом. На этом этапе воспаления меняются также свойства макрофагов: угнетается выработка интерлейкина-1. Что же касается фагоцитарной активности, то она к концу воспаления возрастает. Благодаря этому зона воспаления освобождается от некротизированных клеток, чуждых и токсических веществ.

После обезвреживания или локализации флогогенного фактора дальнейшие события направлены на ограничение зоны воспаления от остального организма, а затем замещения ее новой, здоровой тканью. Это осуществляется путем размножения оставшихся живых клеток (клетки-резиденты), а также новых клеток из соседних тканей (клетки-эмигранты). Как миграция, так и пролиферация осуществляется за счет мезенхимальных клеток стромы. Размножаются стволовые клетки соединительной ткани – полибласты или лимфоидные клетки, адвентициальные и эндотелиальные клетки мелких сосудов, ретикулярные клетки лимфатических узлов. При дифференцировке этих клеток образуются зрелые фибробласты, фиброциты, тучные и плазматические клетки, возникают новые капилляры.

Все это совершается под контролем общих и местных факторов, которые могут как стимулировать, так и тормозить пролиферацию. К *стимуляторам роста* относятся специфические белки, или пептиды, источником которых являются тромбоциты (тромбоцитарный фактор роста фибробластов). В лимфоцитах также образуется пептид, стимулирующий соединительную ткань, а в моноцитах – стимулятор роста фибробластов (интерлейкин-1). Ряд веществ с таким же действием образуется не на тканевом, а на органном уровне: в гипофизе – фактор роста фибробластов, в печени – соматомедин, стимулирующий обмен веществ в фибробластах. Все эти вещества оказывают свое действие только в тех случаях, когда на клетках-мишенях (фибробластах, эндотелиоцитах) имеются соответствующие рецепторы.

Размножение клеток в нужных масштабах определяется не только стимуляторами, но и *ингибиторами пролиферации*. К последним относятся *кейлоны*. Механизм действия этих веществ хорошо изучен на эпителии. Эти вещества синтезируются и депонируются в зрелых клетках, которые слущиваются с кожи. Когда число этих клеток уменьшается, становится меньше и число кейлонов, а значит, снижается эффект торможения и деление клеток ускоряется. Воспалительный очаг характеризуется наличием малого числа зрелых клеток и, следовательно, низким содержанием кейлонов – депрессоров деления. Из гормональных ингибиторов роста следует назвать *кортизон*.

Действие стимуляторов размножения направлено на увеличение числа клеток и одновременно на усиление обмена веществ в них, их синтетических способностей. Это относится прежде всего к синтезу коллагена и гликозаминогликанов.

В деле завершения воспаления решающую роль играют две клетки: *фибробласт* и *эндотелиоцит*. Два процесса совершаются в этот период: заселение зоны фибробластами и неоангиогенез, т.е. образование новых кровеносных и лимфатических сосудов. Для миграции фибробластов имеют значение следующие вещества: продукты распада коллагена, интерлейкин-1, фибронектин и один из лимфокинов. Размножаются фибробласты под влиянием пластиночного активирующего фактора (ПАФ-2) и соматомедина (синтезируется в гепатоцитах).

Зрелые фибробласты синтезируют два вещества, которые затем заполняют межклеточное пространство: коллаген и гликозаминогликаны. Клетки и эти два вещества могут составить основу того барьера, который изолирует очаг воспаления от остального организма.

Нити коллагена в межклеточном пространстве располагаются в определенном порядке и играют роль не только механическую (растяжение, сдавление), но также и структурную (порядок в расположении фибробластов, эпителиальных и других клеток) и, наконец, могут влиять на метаболизм клеток и даже на их геном.

Вместе с миграцией фибробластов в зону воспаления устремляются также эндотелиоциты. Их источником являются сохранившиеся капилляры. Эндотелиоциты активируются в отношении размножения, подвижности и обмена. Полагают, что направление движения (таксис) этих клеток объясняется градиентом кислорода (в сторону, где его меньше). Повышение метаболизма обеспечивает энергией (АТФ) сократительные элементы (актин) внутри клеток. О подвижности эндотелия свидетельствует тот факт, что при воспалении *капилляры появляются в тканях, в которых в норме они не* наблюдаются (роговица). Когда васкуляризация достигает максимального уровня, дальнейшее образование сосудов прекращается.

При небольших повреждениях тканей, при ранах, заживающих *первичным натяжением*, воспалительный процесс заканчивается полным восстановлением. При гибели больших массивов клеток дефект замещается соединительной тканью с последующим образованием рубца. Этим воспаление обычно и заканчивается. Однако в некоторых случаях наблюдается избыточное образование рубцовой ткани, которая может деформировать орган и нарушать его функцию. Это особенно опасно при воспалении клапанов сердца, мозговых оболочек и т.д.

ВОСПАЛЕНИЕ И ИММУННАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА

Между выраженностью основных признаков воспаления и силой раздражителя имеется определенная зависимость: с повышением агрессивности флогогенного фактора усиливается и ответ. Однако известно, что такая зависимость наблюдается далеко не всегда. Один и тот же возбудитель у разных людей может вызывать совершенно *разную реакцию. Так, например, из детей, заразившихся дифтерией* из одного и того же источника, одни погибают от тяжелой интоксикации, а у других болезнь проявляется сравнительно слабыми воспалительными изменениями. В связи с этим возникло представление о том, что воспаление зависит не только от возбудителя, но и от реактивности организма. Если реакция организма не выходит за пределы наблюдаемой наиболее часто, то такое воспаление называют *нормергическим* (Рессле). Если воспалительный агент вызывает лишь слабую затяжную реакцию с преобладанием альтерации, то воспаление является *гипоергическим*. Это наблюдается, например, при голодании. Однако в некоторых случаях воспаление протекает

настолько бурно, что возникает несоответствие между силой раздражителя и ответной реакцией (местной и общей) организма. Такое воспаление называют *гиперергическим*. Его особенность заключается в том, что оно развивается на «иммунной (аллергической) основе» (А.И.Струков).

Как было сказано выше, комплекс антиген–антитело может стать флогогеном. Это возможно в случаях, когда в сенсибилизированный организм попадает, казалось бы, индифферентный агент, например лошадиная сыворотка, которая может вызвать бурную ответную реакцию с явлениями некроза (см. главу VII – «Аллергия»). Такое воспаление сочетается с индукцией гиперчувствительности немедленного или замедленного типа.

Воспаление при гиперчувствительности немедленного типа возникает вследствие цитопатического и лейкотаксического действия, оказываемого комплексами антиген–антитело. Повреждение клеток и хемотаксис усиливаются еще из-за того, что под влиянием иммунных комплексов активируется система комплемента. В месте фиксации этих комплексов (чаще посткапиллярные венулы) активируются ферменты, происходит резкое нарушение микроциркуляции, возникают гипоксия и некроз.

Воспаление на фоне гиперчувствительности замедленного типа развивается вследствие того, что в ткани, содержащей антиген (или аутоантиген), скапливаются Т-лимфоциты-киллеры, повреждающие клетки своими лимфокинами (см. главу VII – «Аллергия»).

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

В зависимости от характера доминирующего местного процесса (альтерация, экссудация или пролиферация) различают три вида воспаления.

При **альтернативном воспалении** преобладают повреждение, дистрофия, некроз. Оно наблюдается чаще всего в паренхиматозных органах при инфекционных заболеваниях, протекающих с выраженной интоксикацией (творожистый распад надпочечников или легких при туберкулезе).

Экссудативное воспаление характеризуется выраженным нарушением кровообращения с явлениями экссудации и эмиграции лейкоцитов. По характеру экссудата различают серозное, гнойное, геморрагическое, фибринозное, смешанное воспаление. Распространение воспаления на слизистые оболочки, например дыхательных путей или пищевого канала, и большое содержание слизи в экссудате свидетельствуют о катаральном воспалении.

Пролиферативное, или продуктивное, воспаление характеризуется доминирующим размножением клеток гематогенного и гистогенного происхождения. В воспаленной зоне возникают клеточные инфильтраты, которые в зависимости от характера скопившихся клеток подразделяют на круглоклеточные (лимфоциты, гистиоциты), плазмоклеточные, эозинофильно-клеточные, эпителиоидно-кле-

ние, макрофагальные инфильтраты. При воспалении клетки ограниченным циклом развития (зрелые) погибают, мезенхимальные же клетки претерпевают трансформацию и дифференциацию, в результате которых образуется молодая соединительная ткань. Она проходит все стадии созревания, вследствие чего орган или часть его пронизывается соединительнотканными тяжами, что на поздних стадиях воспаления может привести к циррозу.

ВЛИЯНИЕ НА ВОСПАЛЕНИЕ НЕРВНЫХ И ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ

На воспалительный процесс оказывает влияние нервная система. Это подтверждается многочисленными опытами, а также клиническими наблюдениями. Так, после перерезки тройничного нерва у кролика развивается кератит. При повреждении верхних узлов симпатического ствола может возникнуть пневмония (А.В.Тонких). Повреждение инородным телом области серого бугра мозга приводит к обширным воспалительным поражениям кожи и слизистой оболочек, что объясняется изменением трофики тканей, а вместе с этим снижением их устойчивости к действию повреждающих агентов (А.Д.Сперанский). Наконец, известны случаи, когда явные признаки воспаления наблюдались у людей, которым под гипнозом внушали, что к коже прикладывался раскаленный предмет. Разумеется, от внушения в полной форме воспалительный процесс не может развиться.

Воспалительная реакция организма появилась на ранних этапах эволюционного развития и в дальнейшем совершенствовалась по мере его усложнения с образованием и развитием нервной системы.

Кроме того, замечено, что воспаление интенсивнее протекает при гипертиреоидизме и отличается вялостью течения при микседеме. При сахарном диабете часто наблюдается фурункулез. Но особенно сильно влияют на течение воспаления гормоны гипофиза и надпочечников. При этом одни гормоны коркового вещества надпочечников оказывают противоположное воспалению действие, вследствие чего некоторые из них получили название *противовоспалительных* (глюкокортикоиды), другие – *провоспалительных* (минералокортикоиды). Кортизол и аналогичные ему гормоны угнетают воспалительную реакцию и потому широко применяются в клинике. Такое действие глюкокортикоидов объясняется тем, что они уменьшают число тканевых базофилов, снижают активность гистидиндекарбоксилазы и одновременно усиливают активность фермента, разрушающего гистамин (гистаминаза). Снижается также образование серотонина, вызванное ингибированием кортизолом 5-окситриптаминдекарбоксилазы. Таким образом, под влиянием кортизола уменьшается выработка двух важных медиаторов воспаления. Противовоспалительное действие глюкокортикоидов объясняется также стабилизирующим влиянием на лизосомы и инактивацией содержащейся в них кислой фосфатазы, рибонуклеазы и др. Ингибирующее действие на ферменты проявляется также снижением энергетического потенциала клеток, ограничением их деления и подвижности (эмиграция, фагоцитоз).

В последнее время установлено, что гликокортикоиды индуцируют синтез специфических белков (липомодулин, макрокортин), которые действуют как ингибиторы фосфолипазы A_2, т.е. блокируют синтез всей группы производных арахидоновой кислоты (простагландинов и лейкотриенов).

Провоспалительное действие минералокортикоидов (альдостерон, дезоксикортикостерон) связано с тем, что они повышают проницаемость стенки сосудов, увеличивая экссудацию. Кроме того, под их влиянием ускоряются размножение клеток, образование новых капилляров, синтез основного вещества соединительной ткани.

ФОРМИРОВАНИЕ ОБЩЕЙ ТЕОРИИ ВОСПАЛЕНИЯ

Первая теория воспаления была сформулирована Конгеймом (1887). Он считал, что все клинические признаки воспаления объясняются нарушением микроциркуляции. Расширение приводящих сосудов и прилив артериальной крови в очаг воспаления обусловливают появление жара и покраснения тканей, увеличение проницаемости капилляров – припухлость, образование экссудата – сдавление нервов и возникновение боли, а все вместе – нарушение функции. Сосудистая теория Конгейма благодаря своей ясности и простоте получила широкое распространение. Современные электронно- и биомикроскопические исследования дают новое подтверждение ряду положений этой теории.

Вторая теория воспаления – биологическая – выдвинута И.И.Мечниковым (1892). В его трактовке воспаление характеризуется широким биологическим подходом: оно рассматривается как реакция приспособления и защиты против вредных факторов. Большое значение в механизме борьбы с «агрессором» И.И.Мечников придавал фагоцитозу. Все его предшественники рассматривали воспаление как местный процесс. И.И.Мечников охарактеризовал воспаление как процесс, развивающийся на всех уровнях организации организма: клеточном (фагоцитоз), системном (иммунная система), организменном (эволюция воспаления с эволюцией организмов).

Следующая обобщающая теория воспаления была выдвинута в связи с широкими физико-химическими и патохимическими исследованиями воспаления. Установив, что при воспалении наблюдаются тканевой ацидоз, осмотическая гипертензия и повышение онкотического давления, Шаде (1923) именно к ним применил знаменитую пентаду древних.

Менкин (1948), применив все передовые для того времени методы биологической химии и препаративной техники, выделил специфические для развития воспаления вещества: лейкотаксин, экссудин, пирексин, некрозин, фактор лейкоцитоза и др. Не все из предположений Менкина подтвердились, но он и Шаде заложили основу современной теории воспаления, известной под названием физико-химической или биохимической.

В настоящее время патогенез воспаления рассматривается значительно шире. Предпринимается попытка обобщить накопленные данные по этому вопросу и выстроить современную теорию воспаления, необходимую для практического врача (Флори, Цвейфах, А.М.Чернух).

ЗНАЧЕНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ ДЛЯ ОРГАНИЗМА

Как и всякий патологический процесс, воспаление по своей сущности процесс противоречивый. В нем сочетаются и мобилизация защитных сил организма, и явления повреждения («полом»). Возникнув в филогенезе как явление приспособительное, воспаление сохранило это свойство и у высших животных. Организм защищается от воздействия чуждых и вредных ему факторов путем отграничения воспалительного очага от всего организма. Такое действие предотвращает распространение и генерализацию воспалительного процесса, сосредоточивая борьбу с вредным агентом в одном очаге. Воспаленная зона не только фиксирует все, что происходит в ней, но и поглощает токсические вещества, циркулирующие в крови. Это объясняется формированием вокруг очага воспаления своеобразного барьера с односторонней проницаемостью. В начале такой барьер создается путем закупорки отводящих лимфатических и кровеносных сосудов и блокады внесосудистого тканевого транспорта. Далее он окончательно формируется вследствие размножения соединительнотканных клеток на границе между здоровой и пораженной тканью. Защитная роль воспалительного барьера наглядно демонстрируется в эксперименте со стрихнином, смертельная доза которого не приводит к гибели животного, если ее ввести в воспалительный очаг.

В очаге воспаления создаются неблагоприятные условия для жизни микроорганизмов. В этом отношении главную роль играют фагоциты и специфические антитела, а также ферменты и основные белки. Целебные свойства воспаления особенно отчетливо проявляются в стадии пролиферации и регенерации.

Однако все изложенное выше отражает только одну (положительную) сторону воспаления. Вторая, противоположная, заключается в том, что воспаление всегда несет в себе элемент разрушения. Борьба с «агрессором» в зоне воспаления неизбежно сочетается с гибелью собственных клеток. В некоторых случаях начинает преобладать альтерация, что приводит к гибели ткани или целого органа. Экссудация может вызвать нарушение питания ткани, ее ферментативное расплавление, гипоксию и общую интоксикацию. И.И.Мечников отмечал, что «целительная сила природы, главный элемент которой составляет воспалительная реакция, вовсе не есть еще приспособление, достигшее совершенства».

Представление о воспалении, как о патологическом процессе, в котором «защитительное» и «собственно патологическое» находятся в единстве и борьбе, соответствует действительности. Оно же дает врачу и руководство к действию.

Глава XIII. ОПУХОЛИ

Опухоль – это типический патологический процесс, представляющий собой нерегулируемое беспредельное разрастание ткани, не связанное с общей структурой пораженного органа и его функциями.

Опухоль образуется в организме в результате превращения нормальных клеток в опухолевые, в которых нарушается регуляция деления. В таких клетках отсутствует или недостаточно эффективно подавляется клеточное деление, что обусловливает неудержимое размножение опухолевых клеток, или в них начинается самоподдерживающаяся стимуляция деления (аутокринный механизм – деление клетки стимулирует фактор, производимый ею самой).

Опухолевая ткань отличается беспредельным ростом. Этот процесс заканчивается только со смертью организма. В культуре ткани рост поддерживается бесконечно долго в отличие от нормальной ткани в связи с тем, что отсутствует «лимит Хейфлика» (см. с. 155). Способность опухолевых клеток беспредельно размножаться передается по наследству как доминантный признак соматической наследственности и проявляется не только в организме, но и в культуре опухолевой ткани, а также при трансплантации опухоли.

Опухоль растет «сама из себя», т.е. увеличивается в результате размножения даже одной-единственной малигнизированной клетки.

Опухолевая ткань отличается от исходной ткани, из которой она произошла, по структуре, биохимическим, физико-химическим и другим признакам. Эти изменения выражают *анаплазию* – возврат к эмбриональному состоянию, а также *метаплазию* – приобретение свойств другой ткани.

Рост опухоли может быть экспансивным и инфильтративным. При экспансивном росте окружающая здоровая ткань по мере роста опухоли раздвигается, при инфильтративном – опухолевые клетки прорастают между нормальными клетками и через сосудистую стенку. Попадая в лимфу или кровь, они переносятся в другие органы и могут образовывать новые очаги опухолевого роста (метастазы). Экспансивный рост характерен для доброкачественных опухолей, а инфильтрирующий с образованием метастазов – для злокачественных опухолей.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ ОПУХОЛИ

Несмотря на то что опухоль, как заболевание, известна давно, ее экспериментальное воспроизведение долго не удавалось. Вот почему воспроизведение в эксперименте этого патологического процесса стало в начале нынешнего века крупным научным достижением. Экспериментальные модели

опухоли дают возможность выяснить причины, изучить патогенез опухолевого процесса, разработать методы его профилактики и лечения.

Методами экспериментального моделирования опухоли являются ее индукция, эксплантация и трансплантация.

Индукция опухоли химическими веществами. В 1775 г. хирург лондонского госпиталя Персиваль Потт описал профессиональное злокачественное заболевание – рак кожи мошонки у трубочистов. Однако, несмотря на очевидную связь рака у трубочистов с загрязнениями кожи сажей и смолой, попытки воспроизвести подобную опухоль в эксперименте долгое время заканчивались неудачей. В 1916 г. японские ученые Ишикава и Ямагива впервые смогли вызвать опухоль у животных. На протяжении 6 мес. они смазывали кожу кроликов каменноугольной смолой, и только после этого у животных развился рак кожи. Позже канцерогенные вещества были получены в чистом виде, установлена канцерогенность веществ, относящихся к различным классам химических соединений.

Индукция опухоли вирусами. В 1908 г. Эллерман и Банг впервые вызвали лейкоз у кур с помощью бесклеточного фильтрата из лейкозных лейкоцитов. Бесклеточный фильтрат получают, пропуская экстракт измельченной опухолевой ткани через фарфоровые фильтры. В 1910 г. Раус с помощью бесклеточного фильтрата, полученного из саркомы курицы, вызвал развитие саркомы у здоровых кур. Так впервые были получены доказательства вирусной этиологии лейкозов и опухолей.

Однако в последующие десятилетия выявить опухолеродные вирусы у млекопитающих не удавалось за исключением папилломы Шоупа и фактора молока Биттнера. Шоуп обнаружил у диких кроликов бородавчатые разрастания на коже (папилломы), которые удалось перевить здоровым животным посредством бесклеточного фильтрата. Фактор молока был открыт Биттнером (1936). Имеются линии мышей с высокой степенью заболеваемости раком молочной железы (высокораковые) и низкой степенью (низкораковые). Однако, если у самки высокораковой линии забрать новорожденных мышат до первого кормления и отдать для кормления самке низкораковой линии, частота появления рака у них будет резко снижена. И наоборот, при кормлении высокораковой самкой мышат низкораковой самки частота опухоли у них значительно повышается. Биттнер доказал, что в молоке высокораковых мышей имеется фактор, вызывающий у потомства рак молочной железы. В 1950 г. Л.Гросс после многих безуспешных попыток вызвать лейкоз у взрослых мышей ввел бесклеточный фильтрат из лейкозных клеток крови новорожденным мышам и получил у них лейкоз. Таким образом, еще раз было получено подтверждение гипотезы о вирусной этиологии развития опухоли у млекопитающих и установлено значение при этом индукции опухоли онкогенными вирусами, в которых теперь открыты онкогены.

Индукция опухоли физическими факторами. Опухоль удается воспроизвести с помощью ионизирующей радиации, в том числе рентгеновских лучей, радиоактивных изотопов, а также ультрафиолетовых лучей.

Эксплантация опухоли. Выращивание опухоли в культуре ткани вне организма. Этот метод успешно применял проф. А.Д.Тимофеевский. Культура ткани, полученная непосредственно из опухоли животного или человека,

называется первичной. Кроме того, в лабораториях имеется большое количество постоянно пассируемых штаммов опухолевых клеток, свойства которых хорошо изучены, что позволяет проводить опыты на одинаковом материале. Культура тканей дает возможность индуцировать опухоли вне организма химическими канцерогенами и онкогенными вирусами. Данный метод особенно ценен тем, что позволяет изучать индукцию опухолей и опухолеродных вирусов на человеческих тканях. Пассируемые или индуцированные в культуре ткани опухолевые клетки при подсадке здоровому животному растут в его организме и образуют злокачественную опухоль.

Трансплантация опухоли. Впервые отечественный ученый М.А.Новинский в 1876 г. успешно трансплантировал опухоль взрослой собаки щенку. Фактически данным опытом было положено начало экспериментальной онкологии. Метод трансплантации широко используется и в настоящее время. Имеются штаммы пассируемых опухолей с хорошо изученными свойствами: асцитная карцинома Эрлиха у мышей, куриная саркома Рауса, крысиная саркома Йенсена, кроличья карцинома Брауна–Пирс и др. *Аллогенная трансплантация опухолей* (т.е. пересадка опухоли между неинбредными животными того же вида) бывает успешной, в то время как такая же трансплантация здоровых тканей без иммунодепрессии не удается. Причинами удачных пересадок аллогенных опухолей являются антигенное упрощение опухолей по мере их малигнизации, маскирование антигенов в опухолях, а также их иммунодепрессивное воздействие. Введение в небольшом количестве (400 000) опухолевых клеток вызывает угнетение иммунной системы и рост опухоли (вспомним, что в 1 мм^3 крови содержится 5 млн эритроцитов). Только инъекция опухолевых клеток в еще меньшем количестве может привести к иммунизации и последующему отторжению трансплантируемой опухоли.

ЭТИОЛОГИЯ

Причинами развития опухоли являются различные факторы, способные вызывать превращение нормальной клетки в опухолевую. Они называются канцерогенными или бластомогенными. Химические, физические и биологические факторы, различные по своей природе и способу воздействия на организм, но одинаковые по способности к нарушению регуляции клеточного деления, составляют одну этиологическую группу.

Канцерогенные факторы отличаются следующими свойствами:

1. Мутагенностью – способностью прямо или косвенно влиять на геном клетки, что в итоге приводит к мутациям. Таким свойством обладают химические вещества (углеводороды, нитрозамины и др.), физические (ионизирующая радиация) и биологические (вирусы) факторы, но вирусы могут вызывать опухоли еще и эпигеномным путем. Местом взаимодействия химических канцерогенов с нуклеиновыми кислотами является, по-видимому, гуанин.

2. Способностью проникать через внешние и внутренние барьеры. Так, при попадании на кожу развитие опухоли вызывают только те потенциальные химические канцерогены, которые проникают через ороговевающий эпидермис. Поскольку биологические

раны состоят из липопротеинов, через них проникают прежде
липидорастворимые вещества, к которым относятся и кан-
генные углеводороды.
Дозированностью действия, обеспечивающей незначительное
ждение клетки, что позволяет ей выжить. В связи с этим для
ения канцерогенного эффекта имеют значение доза воздей-
и токсичность канцерогенного фактора. Небольшое повыше-
озы приводит к увеличению числа возникающих опухолей, ко-
ства заболевших животных и сокращению сроков развития опу-
. Дальнейшее повышение дозы сопровождается преобладани-
ксического эффекта и гибелью животных до образования опу-

ижение дозы канцерогена позволило установить следующее:
. Субпороговых канцерогенных доз не существует (в опытах об-
живается канцерогенность очень малых доз, но при этом увели-
тся время образования опухолей).
. Действие канцерогенов необратимо.
. Для канцерогенов характерен эффект суммации и кумуляции.
ная зависимость наблюдается при действии ионизирующего
ения: высокие его дозы вызывают лучевой ожог и гибель ткани
ько относительно небольшие дозы облучения создают возмож-
ь появления опухолей.
йствие вирусов при абортивном течении, а не в случае острой
кции (гибель клеток), наиболее часто вызывает канцерогенез.
ятность канцерогенеза повышается по мере увеличения време-
оздействия канцерогенного фактора.
. Возможностью создавать в органах и тканях, с различными
ностями их проницаемости и метаболизма, условия, бла-
ятные для проявления канцерогенности одних факторов и не-
риятные для других. Этим можно объяснить существование
нотропных канцерогенов.
. *Способностью подавлять тканевое дыхание и иммунные реакции.*
. Усилением образования опухолей (синканцерогенез) при воз-
твии нескольких канцерогенных факторов. Иногда факторы,
не являющиеся канцерогенными, способны усиливать дей-
канцерогенов. Такое явление называется коканцерогенезом,
торы, вызывающие его, — коканцерогенами.
имические канцерогены. Через 15 лет после опытов Ямагива
икава в 1930 г. Кук, Хьюитт и Хайджер из 2 т каменноугольной
ы получили 50 г химически чистого 3,4-бензпирена, оказавше-
сильным канцерогеном. Еще ранее, в 1929 г., Кук синтезировал
активный канцероген 1,2,5,6-дибензантрацен (ДБА). С тех
ачалось изучение химически чистых канцерогенных веществ.
установлена канцерогенность многих соединений, относящих-
самым различным классам.
олициклические ароматические углеводороды (ПАУ). К ним отно-
3,4-бензпирен, ДБА и 9,10-диметил-1,2-бензантрацен (ДМБА).

Путем обработки желчных кислот был получен сильный канцероген – метилхолантрен. Синтез этого канцерогена впервые навел на мысль о возможной канцерогенности некоторых биологических продуктов, вырабатываемых самим организмом, что впоследствии и подтвердилось.

Канцерогенные ПАУ оказывают в основном местное канцерогенное действие: при введении под кожу они вызывают саркому, при нанесении на кожу – рак. При введении, обеспечивающем распространение карцерогена по организму, ПАУ вызывают образование опухоли в органах, в которых они накапливаются: при выделении их с молоком образуются опухоли молочных желез, с мочой – опухоли почек и лоханок, сальными железами кожи – опухоли кожи.

Некоторые ПАУ являются очень сильными канцерогенами: 0,2–0,5 мг ДМБА при подкожном введении мышам практически у всех животных вызывали развитие опухолей. Более сильным канцерогеном является 20-метилхолантрен.

Применяя методы квантовой органической химии, Пюльман определил плотность электронного облака в молекулярных структурах ПАУ. Оказалось, что если какое-нибудь 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–. Эта зона в молекуле углеводорода получила название К-района (от нем. Krebs – рак). В дальнейшем теоретически было вычислено, в каких производных антраценового ряда электронная плотность в К-районе имеет значение, соответствующее канцерогенности. Экспериментально этот расчет подтвердился в основном для антраценового и фенантренового рядов.

Канцерогенные ПАУ широко распространены в среде обитания человека, поскольку они зачастую 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, находившихся во время эксперимента на асфальтированной магистрали, опухоли легких развились в большем числе случаев по сравнению с мышами, помещенными на проселочной дороге.

Во время длительных наблюдений за курящими людьми было установлено, что частота развития рака легких и верхних дыхательных путей пропорциональна числу выкуренных папирос и латентный период составляет в среднем 10 лет. Вероятность заболевания таким раком в несколько десятков раз выше у курящих по сравнению с некурящими.

Канцерогенные аминоазосоединения и амины обладают выраженной органотропностью. Диметиламиноазобензол (ДАБ) в эксперименте вызывает рак печени в 80% случаев независимо от пути

ления этого вещества в организм. Аналогичным действием обладает ортоаминоазотолуол. β-нафтиламин у человека и животных вызывает рак мочевого пузыря. Органотропность канцерогенных веществ объясняют образованием в пораженном органе активных веществ из менее активных предшественников. Канцерогенное действие β-нафтиламина проявляется действием его метаболитов – 1-аминонафтол-1 и 2-нафтилоксиамина.

В дальнейшем была открыта новая группа канцерогенов – *нитрозамины*. Особенностью этих веществ также является органотропность, которая может изменяться вследствие относительно небольших перестроек в молекуле. Так, диэтилнитрозамин вызывает преимущественно рак печени и пищевода, метилнитрозомочевина – образование опухолей головного мозга, триметилнитрозомочевина – развитие опухолей головного мозга и периферической нервной системы.

Установлено, что нитрозамины образуются в желудке человека из неканцерогенных предшественников (нитритов и аминов) в присутствии соляной кислоты. Нитриты, например нитрит натрия, и амины (аминокислоты, амидопирин), попадая в организм с пищей, образуют нитрозамины, вызывая у 80–100% подопытных животных развитие опухолей.

В последнее время обнаружено много *канцерогенов биологического происхождения*. Они вырабатываются в организме, встречаются в составе пищи и среди веществ, используемых в медицине и на производстве. Гриб *Aspergillus flavum* синтезирует афлатоксин – вещество, которое обладает резко выраженными канцерогенными свойствами. Дозы афлатоксина, вызывающие развитие опухолей печени, очень малы – ниже, чем дозы азокрасителей, таких как ДАБ. В дождливое лето весь урожай земляных орехов (арахиса) бывает поражен грибом, продуцирующим афлатоксин. Гриб паразитирует также на кукурузе, рисе, яйцах, порошковом молоке. Еще более распространен *Aspergillus nidulans*, который вырабатывает канцерогенный стеригматоцистин.

Поскольку механизм канцерогенеза связан с нарушением регуляции клеточного деления, можно предположить, что вещества или факторы, стимулирующие в нормальных условиях клеточное деление, в условиях патологии способны нарушать его регуляцию. Это относится прежде всего к *гормонам*. Гонадотропные гормоны гипофиза вызывают в яичнике пролиферацию клеток фолликула. Продуцируемые этими клетками эстрогены по принципу обратной связи тормозят выработку фоллитропина. После пересадки яичника в селезенку с одновременным удалением второго яичника пересаженный яичник постоянно подвергается интенсивной стимуляции фоллитропином, вызывающим в нем в 80% случаев развитие опухоли. Это свидетельствует о том, что собственные гормоны, образующиеся в повышенном количестве и сильнее обычного атакующие организм, могут вызвать образование в нем опухоли.

Установлено, что причиной развития спонтанных опухолей, обнаруженных у животных, являются **опухолеродные вирусы**, причем в основном содержащие РНК. При классификации онкогенных вирусов учитываются следующие признаки: тип нуклеиновой кислоты, входящей в состав вируса (РНК или ДНК), место и способ размножения вируса в клетке, форма. Различают 4 группы вирусов.

1. РНК-содержащие вирусы спиралевидной формы, которые размножаются в цитоплазме. К ним относятся вирусы лейкоза мышей и кур, саркомы Рауса, вирус молока, открытый Биттнером, и др.

2. РНК-содержащие вирусы полиэдральной формы. Вирусы всех групп, содержащих РНК, называют онкорнавирусами (онкогенными, содержащими РНК) или ретровирусами (из-за способности передавать информацию в обратном направлении – от РНК к ДНК).

3. ДНК-содержащие вирусы полиэдрической формы, они размножаются в ядрах клеток. К ним относятся вирусы папилломы кроликов, полиомы, бородавки человека, вакуолизирующий вирус обезьян SV. Свойства этих вирусов настолько типичны для всей группы, что их объединяют под общим названием papova (папова), происходящим от начальных букв названий опухолей и функциональных изменений (papilloma, polioma, vacuolisation).

4. Крупные ДНК-содержащие вирусы. Они размножаются в цитоплазме, образуя характерные клеточные включения. Из опухолеродных в данную группу входят вирус фибромы Шоупа, вирус Йо, вирус контагиозного моллюска. Все они очень похожи на вирус оспы и вызывают чаще всего доброкачественные опухоли.

Большой интерес представляет вирус полиомы, детально изученный Стюартом и Эдди. Этот вирус содержит одну молекулу ДНК в виде двойного кольца или двойной линейной молекулы. Он может вызывать до 27 типов опухолей в различных тканях у семи видов млекопитающих (мыши, крысы, кролики, хомяки и др.). При введении вируса новорожденным животным заболеваемость достигает 100%. С возрастом чувствительность к вирусу снижается: если вирус вводят мышам старше 14 дней, то опухоль не развивается. Из крови инфицированных животных можно выделить вирусную ДНК, способную к индукции опухолей.

Среди опухолей, образующих у человека и вызываемых, по-видимому, вирусом, большой интерес представляет лимфома Беркитта, которая поражает подчелюстные лимфатические узлы у детей и распространена среди населения низменных районов Африки. Такая эпидемиологическая особенность обычно бывает связана с зоной обитания какого-либо переносчика инфекции, в данном случае, вероятно, одного из видов москитов.

Установлена связь вирусов с возникновением и развитием ряда 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 оказался связанным также

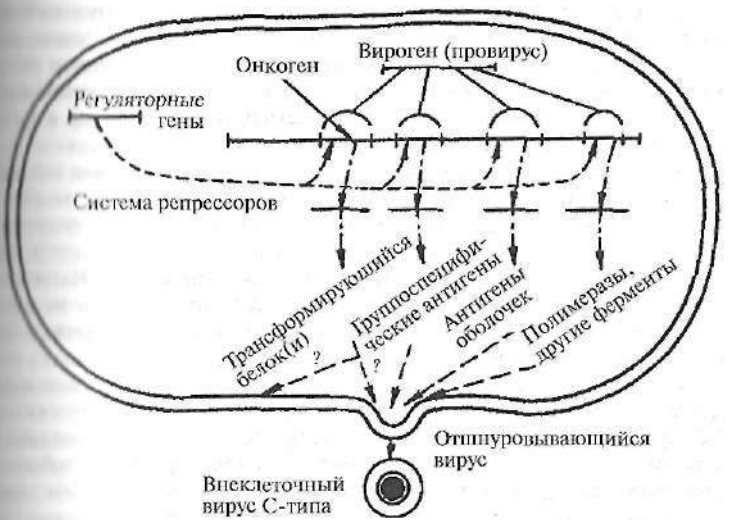


Рис. 13.1. Модель контроля онко- и вирусогенеза.
Онкогенный РНК-содержащий вирус С-типа находится в геноме клетки в виде ДНК онкогена. Однако вирусные гены в норме неактивны, так как подавляются системой репрессоров, вырабатываемых на основе регуляторных генов клетки. Онкогенез происходит при нарушении репрессии генома вируса (по Р.Хюбнеру, Д.Тодаро, 1972).

вирус Эпштейна—Барр (назофарингеальные опухоли), идентифицированный ранее как возбудитель В-клеточной лимфомы Беркитта. Впервые выделен ретровирус (онко-РНК С типа) из лейкозных клеток людей, страдающих кожной формой Т-лимфоцитарного лейкоза — лимфомы человека. Вирус назван HTLV (от англ. Human T Lymphoma Virus). Этот Т-клеточный лейкоз представляет собой инфекционное заболевание людей, заражение которых происходит при переливании крови. Имеется явная связь между онкогенными ДНК-содержащими вирусами папиллом и опухолями половых органов человека.

Р.Хюбнер и Д.Тодаро *экспериментально показали, что онкорнавирусы* в ДНК-форме имеются в хромосомах нормальных клеток. Но они не проявляют свое действие, возможно, благодаря функции генов-репрессоров клетки, подавляющих вирусный геном. При воздействии, например, химических канцерогенов эта неактивная ДНК (провирус) начинает функционировать как часть генома клетки, вызывая преобразование здоровой клетки в опухолевую (рис. 13.1).

Физические канцерогены. Канцерогенным действием обладают такие физические факторы, как ионизирующее и ультрафиолетовое излучение, возможно, тепловая энергия, ультразвук. Кроме того, *физические факторы могут играть роль син- или коканцерогенов.*

Канцерогенное действие ультрафиолетового излучения наблюдали в опыте на животных. Ежедневное 5-часовое пребывание лабораторных крыс на ярком солнце привело через 10 мес. после этого к развитию у многих животных опухолей кожи. Опухоли развиваются часто под действием рентгеновских лучей и при введении в организм радиоактивных изотопов.

У человека наблюдаются профессиональные опухолевые заболевания, вызванные действием ионизирующего излучения: рак рентгенологов, рак легкого у горняков, работающих в копях с радиоактивными рудами.

Трагичны последствия атомных взрывов в Хиросиме и Нагасаки. Среди 18 тыс. жителей Хиросимы, находившихся вблизи от эпицентра взрыва и оставшихся в живых, существенно увеличилась заболеваемость лейкозом.

Интерес представляет сочетанное действие физических канцерогенных факторов с другими – химическими, биологическими. Обнаружено, что сочетанное действие ионизирующей радиации и химических канцерогенов в низких дозах обусловливает необычно сильную индукцию опухолей, непропорциональную дозам этих факторов, в которых они вызывают только небольшое количество опухолей, если действуют врозь.

Установлена также канцерогенная роль длительного механического воздействия на ткань. В 1948 г. Б.Оппенгеймер, Э.Оппенгеймер и Стоун обнаружили, что у крыс, которым для создания почечной гипертензии почки обернули целлофаном, развилась саркома. Имплантация пластмассовых пластинок показала, что возле пластинок размером 0,5×0,5 см и выше индуцируются злокачественные соединительнотканные опухоли, тогда как введение порошка из этой же пластмассы не вызывало образование опухолей. Вероятно, металлические или пластмассовые пластинки препятствуют завершению пролиферативной стадии воспаления, что приводит к избыточному накоплению индукторов размножения, вызывающих образование опухоли.

ПАТОГЕНЕЗ

В патогенезе опухолевого роста различают три этапа: *трансформацию* здоровой клетки в опухолевую (инициация), *промоцию* («подстрекательство») и *прогрессию* опухоли.

Трансформация заключается в приобретении исходной здоровой клеткой способности беспредельно размножаться и передаче ее дочерним клеткам по наследству. Трансформация может происходить, по-видимому, двумя путями – мутационным и эпигеномным. Оба пути представляют механизм нарушения регуляции клеточного деления. Поэтому понимание механизмов канцерогенеза прямо связано с центральной проблемой современной биологии клетки – сущностью клеточного деления и регуляции этого процесса.

Ведущим биохимическим процессом, обеспечивающим клеточное деление, является репликация ДНК всего генома клетки в фа-

митотического цикла. Этот процесс осуществляется мультиферментным комплексом и начинается с появлением в клетке в фазе G_1 специального инициатора клеточного деления. Инициация клеточного деления и начало редупликации ДНК зависят от синтеза белка в фазе G_1. Введенный в этот период ингибитор синтеза белка циклогексимид блокирует начало синтеза ДНК, а введенный позже — не влияет на начавшуюся редупликацию.

Появление в клетке инициатора и начало клеточного деления является *результатом дерепрессии гена, кодирующего этот инициатор*. Следовательно, обеспечение регуляции функции гена-инициатора клеточного деления дает возможность регулировать включение и выключение размножения данной клетки. Ограничение нормальной клетки в числе и скорости делений объясняется тем, что в каждой клеткесуществует своя собственная система регуляции деления, состоящая из специальных регуляторных генов.

По гипотезе Хьюгса, генная регуляция деления осуществляется в каждой клетке системой, состоящей из трех регуляторных генов (рис. 13.2). В норме отсутствует избыточное деление клеток, так как система генов, регулирующая *деление клетки, обеспечивает торможение активности гена, кодирующего* инициатор деления клетки. Клетка не делится, ибо появление инициатора клеточного деления при включении гена, кодирующего этот инициатор, тормозит функцию регуляторного гена-репрессора 2, что ведет к дерепрессии регуляторного гена-репрессора 1 и синтеза на его основе репрессора 1, который тормозит функцию гена, кодирующего инициатор клеточного деления (направление стрелок на схеме обозначает тормозящее влияние).

Таким образом, система регуляции имеет обратную связь, которая обеспечивает ее автономность, и благодаря ей в норме регуляция установлена на предупреждение клеточного деления.

Для размножения клетки необходимо наличие в геноме фактора, который *предупреждает репрессию гена-репрессора 2 компонентом инициатора* клеточного деления или репрессию гена-инициатора клеточного деления репрессором 1. Если этого фактора нет, система регуляторных генов выключает ген-инициатор. Размножение клетки приостанавливается. На основе схемы регуляции клеточного деления Хьюгса можно представить сущность канцерогенеза.



Рис. 13.2. Система генов, регулирующих клеточное деление (по Хьюгсу, 1968).

Мутационный канцерогенез. Предположим, что мутагенный фактор вызвал нарушение в гене-репрессоре 1 и активный репрессор 1 не может быть синтезирован. В этом случае растормаживается ген инициатора клеточного деления и начинается репликация ДНК. Образовавшиеся в результате деления клетки не располагают геном-репрессором 1, вследствие чего клетки продолжают репликацию ДНК и при делении образуется семейство клеток, способных к беспредельному неконтролируемому делению. Очевидно, они и являются опухолевыми клетками.

Аналогичным образом к беспредельному клеточному делению могут привести мутации и других генов данной регуляторной системы, например мутация гена, кодирующего инициатор клеточного деления, в результате которой он становится недоступным тормозящему влиянию гена-репрессора 1.

Наряду с мутационным возможен и **эпигеномный канцерогенез**, который предполагает приобретение здоровой клеткой опухолевых свойств путем воздействия на геном клетки факторов, которые не принадлежат к геному данной клетки и не вызывают мутации, но создают устойчивое нарушение нормальной регуляции генома, приводящее к беспредельному росту.

Передающееся из поколения в поколение эпигеномное влияние может сформироваться, например, под действием вируса, инфицирующего исходную и попадающего в каждую новообразовавшуюся клетку в митозе (рис. 13.3). Допускается, что в геноме вируса имеется ген типа клеточного гена-репрессора 2. С появлением вируса в клетке начинается синтез вирусного репрессора 2, который тормозит работу гена-репрессора 1, и репрессор 1 не синтезируется. В отсутствие репрессора 1 активизируется ген, кодирующий инициатор деления клетки, и синтезируется данный инициатор. Появление инициатора деления клетки приводит к началу репликации ДНК, имеющейся в геноме клетки, т.е. к делению клетки. При этом инициатор деления выключает ген-репрессор 2 клетки, но не может выключить онкогенную часть генома вируса — вирусный ген-репрессор типа клеточного гена-репрессора 2 в силу особенностей строения вирусного гена-репрессора 2. Таким образом, пока вирус находится в клетке, постоянно поддерживается синтез репрессора 2 на основе вирусного гена. Это приводит к репрессии регуляторного гена-репрессора 1 клетки, в связи с чем дерепрессируется ген, кодирующий инициатор деления клетки и клетка продолжает размножаться.

Образовавшиеся клетки содержат в себе вирусный геном, который попадает к ним во время митоза от исходной клетки и поддерживает нарушение регуляции клеточного деления в последующих поколениях клеток. Получены доказательства, что онкогены опухолеродных вирусов действительно идентичны клеточным факторам роста. Более того, в клетках сетчатки найден ген-репрессор клеточного деления, названный Rb, наследственный дефект ко-



Рис. 13.3. Эпигеномное канцерогенное влияние вируса на систему регуляции деления клетки.

рого приводит у ребенка к развитию злокачественной опухоли сетчатки глаза – ретинобластомы.

Мутационный и эпигеномный механизмы канцерогенеза не исключают друг друга, а могут быть сопряженными. В клетке имеются специальные регуляторные гены, репрессирующие геном опухолеродного вируса (см. рис. 13.1). Следовательно, мутация может произойти с репрессорным геном клетки, в результате чего активируется вышедший из-под контроля онкоген опухолеродного вируса и происходит эпигеномная трансформация клетки. Таким образом, химические и физические факторы могут не сами по себе вызывать трансформацию, а способствовать активизации вирусного канцерогенеза.

Опыты Гердона по пересадке 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 клетки кишечного эпителия, то развивается головастик со всеми дифференцирующимися органами. Следовательно, 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 опухоли Люкке образовалась нормальная почечная ткань.

Таким образом, здоровая цитоплазма зиготы обусловила полное восстановление регуляции в пересаженном ядре опухолевой клетки и закрепление его как наследуемое свойство. Поскольку опухоль Люкке лягушек имеет вирусное происхождение, следовательно, речь идет о восстановлении функции генов, репрессирующих вирусный геном.

Роль вирусов в канцерогенезе. В 1945 г. Л.А.Зильбер предложил вирусно-генетическую теорию возникновения опухолей, согласно которой механизм опухолевой трансформации заключается в том,

что геном вируса внедряется в геном клетки. В дальнейшем Хюбнер и Тодаро показали, что онкогенные вирусы С-типа определяются в здоровых тканях животных различных видов и передаются по вертикали, т.е. через зиготу. Однако опухоли при этом не возникают, по-видимому, вследствие того, что в процессе эволюции организм выработал гены, репрессирующие вирусный геном.

Для встраивания в геном клетки генома онкорнавирусов имеет значение «обратная передача генетической информации». М.С.Гершензон (1960) и Темин (1964) показали, что передача наследственной информации возможна не только от ДНК на РНК, но и в обратном направлении. Был найден особый фермент, который по РНК как по матрице, осуществлял синтез комплементарной ДНК. Фермент был назван обратной транскриптазой, или РНК-зависимой ДНК-полимеразой. В РНК-содержащих опухолеродных вирусах была обнаружена вирусная обратная транскриптаза, а в геномах клеток – ДНК-копии этих вирусов. Таким образом, возникла идея профилактики и лечения опухолей, вызываемых онкорнавирусами, путем подавления обратной транскриптазы.

Установлено, что в геноме опухолеродных вирусов имеется онкоген, обусловливающий трансформацию нормальных клеток в опухолевые. Эти онкогены вирусы захватили в геноме ранее инфицированных ими клеток, в которых эти нормальные гены участвуют в регуляции клеточного деления. Вирусы, захватывая в свой геном нормальные клеточные гены-регуляторы деления, нарушают регуляторные участки нормальных генов, так что вирусные онкогены не подчиняются в клетке нормальным регуляторным взаимоотношениям.

Чтобы отличать вирусные онкогены и клеточные протоонкогены, а также белки, синтезируемые на этих генах, используется следующая система обозначений: V – вирусный онкоген, C – клеточный протоонкоген; если продукт онкогена – простой белок, его обозначают p, если он находится в фосфорилированном состоянии – pp, далее обозначают молекулярную массу сокращенно в килодальтонах и в показателе степени пишут именно название онкогена, включающее три буквы, например: V-pp60^{SRC} – белок – продукт онкогена из вируса саркомы Рауса в фосфорилированной форме с молекулярной массой 60 кД. Если продукт онкогена представляет собой сложный белок, состоящий из двух и более полипептидов, его обозначают как P, остальные обозначения те же.

Нормальная индукция клеточного деления включает в себя следующие механизмы и вещества: внеклеточный фактор роста соединяется на мембране клетки со специфическим для него рецептором, от рецептора сигнал передается молекулой проводника, идущей через мембрану, внутрь клетки, где активирует внутриклеточную часть рецептора. От последней сигнал поступает в ядро клетки, где активирующиеся специализированные молекулы включают работу одних генов и ингибируют другие гены.

Оказалось, что в качестве онкогенов вирусы используют все описанные выше виды молекул, осуществляющие в норме включение клеточного деления:

1. *Факторы роста.* Онкоген sis вируса саркомы обезьян оказался аналогом нормального тромбоцитарного фактора роста человека (ТФР), который стимулирует размножение фибробластов. Обнаружено, что sis является геном, кодирующим β-цепочку ТФР. В отличие от нормального ТФР, который активируется, соединяясь с рецептором на мембране клетки, продукт вирусного онкогена вырабатывается уже в активном состоянии и в соединении с рецептором клетки для активации не нуждается.

2. *Рецепторы клеточных мембран.* Аналогами рецепторов клеточных мембран являются продукты вирусных онкогенов SRC вируса саркомы Рауса, erb B-вирусов AEV, вызывающих у птиц саркомы и эритробластозы. Оказалось, что erb B является аналогом клеточного рецептора для эпидермального фактора роста (ЭФР), его внутриклеточной части, по своему действию – протеиновой тирозиновой киназой (присоединяет к тирозиновым остаткам протеинов фосфатные группы, от чего функциональная активность фосфорилированных белков резко меняется). В отличие от нормального рецептора продукт вирусного онкогена вырабатывается в активном состоянии и имитирует для клетки воздействие ЭФР.

3. Передатчики сигналов. Примерами вирусных онкогенов, кодирующих аналоги передатчиков сигналов в клетках, являются ras и PKC.

4. Цитоплазматические и ядерные белки. В ядре обнаружены продукты онкогенов V-myc, V-myb вирусов, вызывающих у птиц миелоидный лейкоз, v-fos вируса остеосарком у мышей; широко распространен онкогенный индуктор P^{53}. Продукты многих онкогенов ДНК-содержащих вирусов обнаруживаются в ядрах трансформируемых клеток: продукт ELA – регулятор транскрипции в ядре и цитоплазме, большой белок Т-вируса SV-40 в ядре инициирует синтез ДНК, влияет на транскрипцию, стабилизирует P53.

По биохимической активности продуктов своего синтеза онкогены вирусов и соответствующие им клеточные протоонкогены могут быть разделены на следующие группы: 1) тирозиновые протеинкиназы: yes, fgr, fps, ros, fms, erbB, ser, abL; 2) серинтреониновые протеинкиназы (фосфорилируют белки по радикалам аминокислот серина и треонина): mos, mil, raf; 3) семейство ras онкогенов, происходящих от факторов роста дрожжей, являются активаторами аденилатциклазы и гуанилатциклазы; 4) индукция деления через ядерные белки: myc, myb, fos; 5) аналоги факторов роста: sis (аналог ТФР).

Стало известно, что myc может выполнять роль промотора, т.е. гена, активирующего работу рядом расположенного гена. Оказалось, если онкоген myc включается в геном вируса рака молочной железы, у лактирующих мышей, получивших такой вирус, интенсивно образуются опухоли молочной железы, но если онкоген myc

присоединяют к генам, контролирующим производство иммуноглобулинов, то у мышей развивается лимфолейкоз.

Наряду с онкогенами – активаторами клеточного размножения обнаружен ген, который в клетке выполняет роль репрессора и останавливает клеточное деление. Этот ген-репрессор имеется в клетках сетчатки глаза, а его наследственный дефект приводит у ребенка к обязательному развитию ретинобластомы в глазу. Этот ген Rb находится у человека в 13-й хромосоме, в фрагменте H38 полосы 13g14.1 и сцеплен с геном эстеразы Д. Но и механизмы индукции опухолей в сетчатке наряду с вышеприведенными механизмами наследственного развития опухолей оказались связанными с геном-репрессором Rb. При индукции ретинобластомы канцерогенными факторами в исходно здоровых клетках сетчатки, имеющих ген Rb, развитие опухоли происходит при прекращении функции гена Rb и связывании его продуктов.

Каким образом формируются онкогены и опухолеродность вирусов?

1. Изменения структуры протоонкогенов, приводящие к их нерегулируемости, происходят при неполном захвате этих протоонкогенов вирусами, при котором совершается отрыв протоонкогена от его собственных регуляторных участков или регуляторных участков других клеточных генов. Как раз самым частым отличием вирусных онкогенов от протоонкогенов оказалось то, что проонкогены в геноме клетки представлены двумя генами – интроном и экзоном, а в вирусных геномах обнаруживаются только экзоны протоонкогенов, т.е. происходит потеря существенной регуляторной части клеточных генов.

Обнаружено также, что вирусная обратная транскриптаза допускает ошибки при считывании генома. Наблюдали, что точковая мутация в онкогене вируса, вызывавшего доброкачественные опухоли, превратила вирус в индуктор злокачественных опухолей. Установлено, что точковые мутации в онкогенах вирусов существенно влияют на различные стороны онкогенеза.

2. Особым механизмом повышения онкогенности является суперинфекция вирусом клеток, зараженных ранее слабым штаммом онкогенного вируса. Между вирусами может происходить обмен генетической информации, и дефектный вирус может получить недостающий ген или стимулятор своей активности. Суперинфекция может привести к размножению слабого онкогенного вируса или активизации функций его генов.

Полагают, что *инициация* – процесс многостадийный, но первым звеном является *иммортализация* – обессмертивание, т.е. приобретение способности беспредельно размножаться, что видно по схеме Хьюгса (см. рис. 13.3).

Между началом действия трансформирующего агента и появлением клинически выраженной опухоли имеет место латентный период, который у человека может длиться годами. Причиной воз-

новения латентного периода являются необходимость выключения репрессора, подавляющего активность вирусного генома (в случае вирусного канцерогенеза); преобладание в начале роста опухоли медленно растущих типов опухолевых клеток, необходимость промоции скрытых трансформированных клеток.

Промоция (активизация) является вторым этапом в механизме развития канцерогенеза. Трансформированные клетки могут оставаться в ткани длительное время в неактивной форме. Дополнительное воздействие коканцерогенным фактором, который сам не вызывает трансформацию, но стимулирует клетки к размножению, приводит к тому, что опухолевые клетки, находящиеся в латентном состоянии, начинают размножаться, образуя опухолевый узел. Большинство канцерогенов являются полными, т.е. вызывающими и трансформацию, и активацию.

Однако в эксперименте канцерогенез можно превратить в двухэтапный процесс, когда трансформацию и промоцию можно изучать раздельно (опыт Беренблюма–Моттрама). Мышам наносили на кожу метилхолантрен в дозе 25 мкг, недостаточной для воспроизведения опухолей на протяжении жизни животного. Затем смазывали тот же участок кожи кротоновым маслом, которое само никогда опухолей не вызывает, но в условиях данного опыта активировало размножение клеток, трансформированных канцерогеном. У животных начинали образовываться опухоли.

Существование латентных («дремлющих») трансформированных клеток можно обнаружить и в опыте Фишера. В вену крысе ввели 10 опухолевых клеток карциномы Уокера. Эта доза недостаточна для индукции опухоли и на протяжении многих месяцев после инъекции у крыс опухоли не развивались. Но если этим крысам несколько раз произвести оперативное вскрытие брюшной полости и прикоснуться к печени, то в печени у них разовьется карцинома Уокера.

Не все вещества, вызывающие воспаление, являются активаторами канцерогенеза. Так, разведенные растворы иприта и кантаридина, вызывающие только слабое раздражение кожи, оказывали явное антиканцерогенное действие в условиях опыта Беренблюма–Моттрама.

Возможным молекулярным механизмом промоции является включение трансмембранной сигнальной системы, оканчивающееся активацией ее внутриклеточной части – протеинкиназы С. Сигнал от рецепторов этой системы, расположенных на поверхности клеточной мембраны, активирует обмен фосфатидилинозитола в мембране и генерацию диацилглицерола, который стимулирует протеинкиназу С. Промоторы опухолей – эфиры форбола – прямо стимулируют протеинкиназу С. Возможно, протеинкиназа С передает действие и других промоторов, в том числе промоторное действие факторов роста, продуктов онкогенов. В то же время в опухолях активность сигнальной системы другого типа – аденилатциклазной – снижается.

Выше был описан механизм промоции, заключающийся в прямом встраивании промоторного гена в геном клетки, например, онкогена myc.

Прогрессия – третий этап механизма канцерогенеза. Под прогрессией понимают стойкие качественные изменения свойств опухоли, преимущественно в сторону малигнизации, возникающие под действием нескольких факторов:

1. В первичный канцерогенез, как правило, вовлекается не одна клетка, а несколько, что способствует формированию в развивающейся опухоли нескольких сублиний клеток. В растущей опухоли под воздействием изменяющихся условий (питание, кровоснабжение, иннервация) ее роста постоянно совершается отбор наиболее жизнеспособных клеток. Определенные клетки получают преимущество. При росте опухолевой ткани в организме изменяется гормональная регуляция, наконец, возможна выработка антител против клеток, имеющихся в какой-либо сублинии. В результате с течением времени получает преимущество какая-нибудь из сублиний опухолевых клеток, которая вначале составляла меньшинство.

2. Изменение генотипа и фенотипа клеток, приводящее к прогрессии, может быть связано с продолжением действия на геном опухолевых клеток канцерогенного фактора.

3. Спонтанные мутации опухолевых клеток при снижении в них активности репаративных ферментов.

4. Приобретение опухолевыми клетками новых свойств, связанных с суперинфекцией опухолеродными и неопухолеродными вирусами, облегченной в опухолевых клетках.

С практической точки зрения важно, что прогрессия в большинстве случаев приводит к увеличению скорости роста опухоли. Вследствие гетерогенности опухолевых клеток при химиотерапии опухолей наблюдается отбор клеток, устойчивых к действию лекарственных средств.

ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ

В процессе канцерогенеза и прогрессии клетки утрачивают свою дифференцировку, возвращаясь как бы к эмбриональному состоянию. Это явление называется *анаплазией*. Признаки анаплазии имеются в биохимических процессах опухолевых клеток (биохимическая анаплазия),их физико-химическом состоянии (физико-химическая анаплазия), строении и функции (морфологическая и функциональная анаплазия). Происходит также *метаплазия* – превращение в новые клеточные формы.

При трансформации в клетке (см. рис. 13.4) наряду с нарушением регуляции клеточного деления происходят комплексы изменений:

1. Клетки начинают синтезировать новые разнообразные факторы роста, которые бывают различными в опухолях из разных тканей и даже в клетках опухолей из одной и той же ткани. Но во всех

других факторы роста, индукция которых начинается клетками при превращении их в опухолевые, относятся к двум группам: а) факторы роста, действующие на сами клетки-продуценты и поддерживающие в них размножение: гликопротеин p52, инсулиноподобные факторы роста ИПФР-I и ИПФР-II, аналог тромбоцитарного фактора роста ТФР и онкогена $p28^{sis}$, V-ras и другие онкогены и протоонкогены. В клетках, претерпевших канцерогенез, устанавливается аутокринная секреция этих факторов роста, т.е. клетки оставляют их у себя и этим поддерживается беспрерывное размножение. Небольшая часть экскретируемых факторов роста действует на соседние клетки этой же ткани; б) факторы роста, предназначенные для клеток другого типа, в первую очередь для клеток стромы и сосудов, которых растущая опухолевая ткань с помощью этих факторов роста заставляет врастать в опухолевый узел. Для фибробластов вырабатывается упомянутый ТФР или его вирусный аналог $p28^{sis}$, особый фактор роста, стимулирующий синтез коллагена фибробластами $CSSF_s$ (от англ. collagen synthesis-stimulating growth factor). Для сосудов опухолевые клетки вырабатывают стимулятор роста ангиогенин, проявляющий активность в чрезвычайно малых дозах, инсулиноподобные факторы роста и другие. Продукцию этой группы факторов роста и других биологически активных веществ, предназначенных для прилежащих клеток, называют паракринной.

2. В опухолевых клетках резко увеличиваются синтез и экспрессия рецепторов, в первую очередь для факторов роста, например, ТФР-β и для эпидермального фактора роста ЭФР.

3. Синтез ферментов, разрушающих компоненты соединительной ткани и сосудов, что обусловливает миграцию опухолевых клеток и метастазирование; сюда относятся активатор плазминогена — очень активный фермент, который, кроме непосредственного действия на субстрат, активирует другие ферменты, коллагеназа IV типа (именно из коллагена IV типа состоит базальная мембрана сосудов), другие коллагеназы.

4. Значительные изменения в опухолевых клетках претерпевает цитоскелет, входящие в него микротрубочки. Имеет место фосфорилирование белков цитоскелета — винкулина, вследствие чего изменяется функция этих белков, в опухолевых клетках резко уменьшается количество межклеточных контактов, благодаря чему облегчается метастазирование. Исчезает контактное торможение клеточного деления.

5. *Опухолевые клетки способны также к образованию факторов*, противоположных по направлению действия ферментам, отмеченным выше в п. 3: это факторы, индуцирующие синтез коллагенов различных типов, включая IV, синтез иных ингредиентов интерстиция и сосудистых стенок, а также в опухолевых клетках встречаются и собственные ферменты, синтезирующие компоненты интерстиция. Благодаря этой группе факторов опухолевые метастазы закрепляются и растут в других органах.

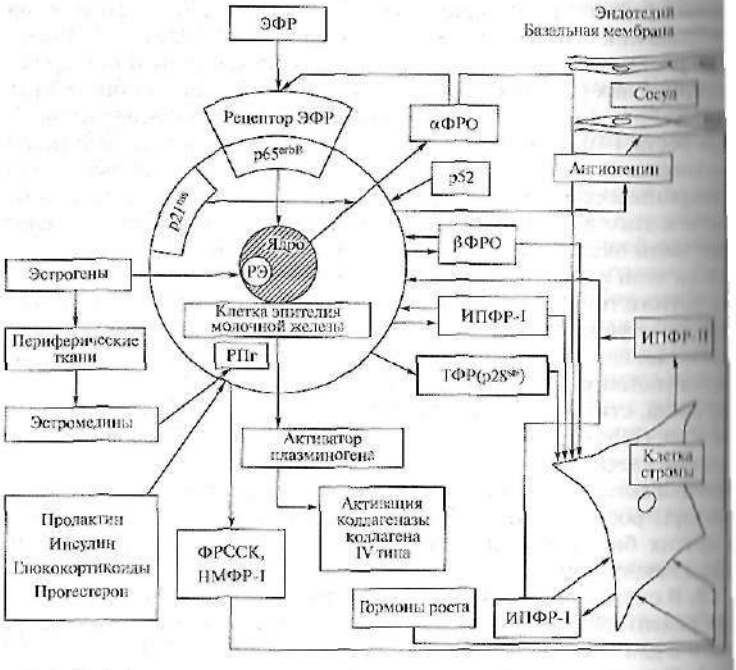


Рис. 13.4. Аутокринная и паракринная секреция факторов роста и других биологически активных веществ клетками рака молочной железы (по Д.С.Саломону и др., с изменениями, 1989).

ЭФР – эпидермальный фактор роста; РЭ – рецепторы эстрогенов; α, β – факторы роста опухолей (ФРО); p52 – факторы роста p52 (кД); ИПФР-I, ИПФР-II – инсулиноподобные факторы роста I и II; ФРССК – фактор роста, стимулирующий синтез коллагена; НМФР-I – находящийся в молоке фактор роста I; ТФР – тромбоцитарный фактор роста; РПг – рецепторы прогестерона, $p21^{ras}$, $p65^{erbB}$, $p28^{sis}$, p52 – продукты онкогенов или соответствующих им протоонкогенов.

На схеме представлена трансформированная клетка эпителия молочной железы. Инициация произошла посредством вирусного онкогена erbB, продукт которого $p65^{erbB}$ является внутриклеточной частью рецептора эпидермального фактора роста – протеинкиназой, находящейся постоянно в активном состоянии, что побуждает клетку и ее потомков постоянно делиться. В клетке депрессируется синтез многих факторов роста, в том числе продукты протоонкогена $p21^{ras}$, который является рецептором клеточной мембраны и через гуанилатциклазную систему становится дублером стимуляции деления и синтеза факторов роста. Часть факторов роста действует на самих продуцентов (аутокринная секреция), часть их молекул выделяется в окружающую ткань (паракринная секреция) и побуждает клетки стромы и сосудов врастать в опухоль, синтезировать коллаген и другие компоненты интерстиция. Индуцируется также синтез рецепторов эстрогенов и других гормонов, причем эстрогены усиливают синтез факторов роста, прогестерон тормозит, действие других гормонов вариабельно.

На рисунке 13.4 представлена трансформированная клетка эпителия молочной железы. Инициация произошла посредством вирусного онкогена erb B, продукт которого $p65^{erbB}$ является внутриклеточной частью рецептора эпидермального фактора роста – протеинкиназой, находящейся постоянно в активном состоянии, что побуждает клетку и ее потомков постоянно делиться. В клетке депрессируется синтез многих факторов роста, в том числе продукта протоонкогена $p21^{ras}$, который является рецептором клеточной мембраны и через гуанилатциклазную систему становится дублером стимуляции деления и синтеза факторов роста. Часть факторов роста действует на самих продуцентов (аутокринная секреция), часть их молекул выделяется в окружающую ткань (паракринная секреция) и побуждает клетки стромы и сосудов расти в опухоль, синтезировать коллаген и другие компоненты интерстиция. Индуцируется также синтез рецепторов эстрогенов и других гормонов, причем эстрогены усиливают синтез факторов роста, прогестерон тормозит, действие других гормонов вариабельно.

Биохимические особенности опухолевой ткани. В основе биохимических *особенностей опухолевой ткани лежат изменения генетической* регуляции клетки. В результате репрессии одних генов прекращается синтез сопряженных с ними ферментов, структурных белков и др., дерепрессия других ведет к тому, что в клетке появляются новые типы белков, изоферментов. Как правило, репрессируется выработка ферментов и белков, позволяющих клетке выполнять специализированную функцию, и активируются путем дерепрессии ферменты, которые обеспечивают клеточное деление.

Канцерогенные факторы потенциально способны вызывать не только поломку регуляции клеточного деления, но и нарушение функций других структурных и регуляторных генов. Поэтому в опухолевой *клетке может наблюдаться неожиданная дерепрессия синтеза веществ*, например гормонов, которые в норме не образуются в данной ткани. Так, в первичной карциноме легких может обнаруживаться синтез кортикотропина или гонадотропина, в опухолях почек – тироксина. По той же причине в опухолях может утрачиваться выработка какого-либо фермента или устанавливается выработка нового. Характерно, однако, что разные опухоли приближаются друг к другу по комплексу входящих в их состав ферментов, причем этот комплекс тем меньше, чем более выражена дедифференциация клеток.

Важнейшей биохимической особенностью опухолевой клетки является активизация синтеза нуклеиновых кислот. В опухолевых клетках по сравнению с нормальными меняется 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 меняется синтез белков. К белкам, синтез которых в опухолевых клетках резко

увеличивается, относятся протеины митотического аппарата, в том числе крупномолекулярный белок веретена. В норме содержание белков в митотическом аппарате составляет до 11% их количества в клетке, в опухоли же их количество повышается до 30%.

Меняется метаболизм белков. Снижается способность опухолевых клеток к переаминированию и дезаминированию аминокислот, иногда не образуются некоторые ферменты, участвующие в обмене аминокислот. В большинстве опухолей увеличиваются захват аминокислот из крови и синтез белка. Катаболизм белка снижается настолько, что даже в голодающем организме белок опухоли не участвует в общем межуточном обмене. Более того, методом изотопных индикаторов было установлено, что когда ткани «голодающего» хозяина теряют аминокислоты, опухоль «присваивает» их себе. Все это позволило охарактеризовать опухоль как «ловушку азота». Из-за потери ферментов может утрачиваться способность к синтезу ряда незаменимых аминокислот, например L-аспарагина.

Особое место в биохимии опухолей занимает изучение обмена углеводов и выработки энергии. В опухолях нередко значительно увеличена скорость гликолиза. Интенсивный гликолиз не является специфической особенностью опухолей. Однако, если сравнить активность ферментов гликолиза в опухоли и исходной ткани, то наблюдается увеличение активности основных ферментов гликолиза – гексокиназы, фосфофруктокиназы и пируваткиназы. В опухолях происходит *аэробный гликолиз*, т.е. распад углеводов до пирувата и превращение его в молочную кислоту в присутствии кислорода (отрицательный эффект Пастера). В то же время в большинстве здоровых тканей наблюдаются торможение превращения пирувата в молочную кислоту в присутствии кислорода и снижение интенсивности гликолиза. Варбург сформулировал гипотезу о том, что причиной злокачественной трансформации клеток являются факторы, препятствующие получению клетками энергии от окисления, вследствие чего последние вынуждены переходить на гликолиз. С современных позиций усиление гликолиза следует рассматривать не как причину возникновения опухолей, а как следствие канцерогенеза, сложной перестройки синтеза и регуляции функции ферментов.

Опухоль интенсивно захватывает глюкозу из крови. Даже при повышении содержания глюкозы в крови до 16,7 ммоль/л (300 мг%) оттекающая из опухоли кровь не содержит глюкозы (В.С.Шапот). Эту способность опухоли связывают с изменением активности трансфераз гексоз: снижается активность регулируемой глюкокиназы и резко активируется гексокиназа, менее чувствительная к гормональной регуляции. Энергия, получаемая опухолевыми клетками от гликолиза, достаточна для обеспечения синтеза нуклеиновых кислот и клеточного деления.

В опухолях также изменяется окисление (тканевое дыхание). В основном имеется тенденция к снижению дыхания пропорцио-

нию степени дедифференцировки клеток. При этом наблюдается эффект Крэбтри – подавление окисления при нагрузке глюкозой, что может быть результатом «борьбы» мощной гликолитической системы ферментов опухоли с ее окислительными ферментами за неорганический фосфат, другие субстраты и коферменты.

Антигенные особенности опухоли. По своему антигенному составу опухолевая ткань отличается от нормальной ткани, из которой она произошла. Так, в опухолях могут обнаруживаться антигены, свойственные эмбриональным тканям (опухолево-эмбриональные антигены). Г.И.Абелев показал это на примере гепатомы, в которой он обнаружил фетальный белок α-фетопротеин. По наличию этого белка в крови можно диагностировать опухоль печени до появления ее клинических признаков. В опухолях вирусного происхождения появляются индуцированные вирусами антигены, специфичные для данного вируса и одинаковые в разных опухолях и у разных индивидуумов.

Случайные антигены возникают в индуцированных опухолях в результате мутаций. Если под влиянием одного канцерогена в организме возникает несколько первичных опухолей, то они могут вырабатывать разные случайные антигены так же, как и различные ферментные наборы.

Появление в организме опухолевых клеток не обязательно приводит к развитию опухолевого процесса. Клоны опухолевых клеток попадают под контроль иммунологически компетентной ткани и в результате иммунологических реакций клон с какими-либо антигенными отличиями устраняется. Таким образом, рост опухолевой ткани наблюдается в результате ускользания опухолевых клеток от иммунологического контроля.

Механизмы такого ускользания от иммунологического надзора следующие: 1) прогрессия опухоли сопровождается утратой части антигенов, имеющихся в нормальной ткани, – так называемым *антигенным упрощением*. Упрощение антигенной структуры может способствовать выживанию опухолевых клеток и достигать такой степени, когда полностью теряются тканевоспецифические и индивидуальные антигены. Остаются только *видоспецифические антигены*, к которым у каждого организма определенного вида существует толерантность; 2) появление в опухолевой ткани *фетальных антигенов* не вызывает иммунологической реакции вследствие того, что к этим антигенам имеется иммунологическая толерантность; 3) *маскирование антигенов* опухолей. Так, клетки хорионэпителиомы имеют нейтральную полисахаридную капсулу; 4) в некоторых опухолях обнаружены антигенные детерминанты, которые упреждающе *стимулируют Т-супрессоры*, что приводит к торможению иммунной реакции против опухоли; 5) канцерогенные факторы могут вызывать *иммунодепрессию*; 6) создание *перегрузки иммунологической системы* и угнетение иммунного ответа опухолевой тканью после достижения определенной массы.

Однако, несмотря на все пути ускользания опухоли от иммунологического надзора, трансформированные клетки разрушаются в организме и клиническое проявление опухолей происходит значительно реже трансформации.

Физико-химические особенности опухолевой ткани. Изменение физико-химических свойств опухолевых клеток является главным образом результатом биохимической перестройки опухолевой ткани. Интенсивный гликолиз приводит к накоплению молочной кислоты. При нагрузке углеводами в опухолевой ткани может снизиться pH до 6,4. В опухоли повышено содержание воды, а иногда и некоторых электролитов, в частности солей калия. Количество кальция и магния снижено, соотношение K/Ca возросло. Вследствие гидратации и увеличения содержания ионов водорода, а также некоторых электролитов, электропроводность опухолевой ткани повышена. Снижена при этом вязкость коллоидов. Наблюдается увеличение отрицательного заряда клеток опухоли, величина которого приближается к величине заряда лимфоцитов. Было высказано предположение, что из-за сходства зарядов лимфоциты в меньшей степени способны контролировать опухолевую ткань, чем здоровую, а поэтому не атакуют опухолевые мутанты. Повышение отрицательного заряда опухолевых клеток происходит вследствие увеличения количества электроотрицательных радикалов нейраминовой кислоты в наружной мембране клеток.

Степень физико-химической анаплазии соответствует степени дедифференциации и скорости роста.

Функциональные особенности опухолевой ткани. Функциональная анаплазия проявляется потерей функций, которые клетки способны были выполнять до дедифференцировки. Например, в гепатоме прекращается синтез желчных пигментов, у быстро растущих и сильно дедифференцированных опухолей утрачиваются исходные специфические функции. Частично дедифференцированные опухоли, сохранившие способность осуществлять некоторые специфические для исходной ткани процессы, теряют контроль над ними. Так, в опухоли мозгового вещества надпочечников (феохромоцитома) наблюдается неконтролируемый синтез адреналина. В опухолях половых органов может частично сохраняться чувствительность к гормональной регуляции. Наряду с дедифференцировкой и снижением эффективности контроля в опухолевых клетках может совершаться необычный для исходной ткани процесс, например синтез гликозаминогликанов или гормонов.

Злокачественность опухоли. Способность опухолевых клеток к беспредельному неконтролируемому размножению еще не определяет неизбежность гибели организма при росте опухоли, так как хирургическое удаление опухолевого узла обеспечивает полное излечение. Однако этому может препятствовать злокачественность опухоли, которая характеризуется инфильтративным (инвазивным) ростом и способностью метастазировать.

Для злокачественных опухолей характерны также более выраженная, чем у доброкачественных, тканевая анаплазия и способность вызывать общее глубокое истощение организма — кахексию. Доброкачественные опухоли могут перерождаться в злокачественные.

Инфильтративный рост и образование метастазов связаны с нарушением в опухолевой ткани межклеточных взаимодействий. В опухолях и культурах опухолевых клеток наблюдается снижение контактного торможения. Когда в культуре ткани здоровые клетки двух соседних участков, размножаясь по фронту роста, приходят в контакт друг с другом, рост ткани и деление клеток на этом участке приостанавливаются. Клетки опухоли, несмотря на соприкосновение друг с другом, продолжают расти, образуя многослойные участки. Отсутствие контактного торможения позволяет объяснить способность злокачественных опухолей к инфильтративному росту, т.е. прорастанию в здоровую ткань. В основе контактного торможения в норме, очевидно, лежит влияние со стороны мембран на регуляцию деления клеток. Этот механизм в опухолевых клетках утрачивается.

Метастазирование состоит из следующих этапов: отрыв опухолевой клетки от соседних клеток, движение в ткани, расплавление при этом компонентов соединительной ткани и стенки сосуда, распространение с кровью или лимфой, прикрепление к стенке сосуда в новом месте, индукция роста соединительной ткани и сосуда в новообразующуюся опухолевую ткань.

1. Начальный этап — прекращение образования межклеточных контактов, изменение рецепторов мембраны и приобретение подвижности в значительной степени связаны с изменением белков цитоскелета, в частности с их фосфорилированием протеинкиназами, которыми являются многие продукты онкогенов и факторы роста. Происходят также изменения регуляции генов, кодирующих белки цитоскелета и рецепторы мембран.

2. В трансформирующихся клетках происходит синтез активатора плазминогена — фермента, который интенсивно разрушает компоненты основного вещества соединительной ткани и сосудистой стенки, а также активирует ферменты других биологически активных систем, в частности трипсиноген. В опухолевых клетках образуются коллагеназы, разрушающие коллагены различных типов, включая IV, из которого состоит базальная мембрана сосудов. Обнаружено, что опухолевые клетки, не обладающие плазминогеном, вырабатывают фактор, привлекающий моноциты, ферменты которых разжижают матрикс и создают возможность опухолевым клеткам метастазировать. Аналогичным образом опухолевые клетки привлекают тканевые базофилы, ферменты которых, в частности, сериновая протеаза и металлпротеиназа также способствуют расщеплению матрикса, а гепарин усиливает действие ангиогенина и прорастание сосудов в опухолевую ткань.

3. Следует отметить, что катепсины имеются как встроенные в мембраны опухолевых клеток, так и в свободном состоянии в межклеточной жидкости опухолевой ткани.

4. Опухолевые клетки обладают набором факторов, активирующих функции соединительнотканных клеток по синтезу коллагена, гликопротеинов и других компонентов основного вещества и размножение этих клеток, врастание в узел.

5. Как было отмечено выше, опухолевые клетки выделяют ангиогенин и другие факторы роста сосудов, что обеспечивает кровоснабжение опухолевой ткани.

6. В мембранах опухолевых клеток в отличие от здоровых радикалы нейраминовой кислоты, гликопротеидов, α-Д-глюкопиранозы и N-ацетил-Д-галактозамина остаются открытыми. Белок конканавалин А, а также лектины, благодаря наличию открытых радикалов, агглютинируют опухолевые клетки. Если опухолевые клетки обработать расщепленным надвое конканавалином А, блокирующим открытые радикалы мембран, не вызывая агглютинации, то они некоторое время начинают расти как здоровые. Все это дает основание полагать, что нарушение мембран опухолевых клеток и появление в них открытых радикалов препятствует образованию плотных контактов между опухолевыми клетками и способствует инфильтративному росту и образованию метастазов. Одной из причин раскрытия в опухоли радикалов и нарушения мембран является увеличение содержания сиалтрансферазы, переносящей радикалы гликопротеидов.

При смешивании в культуре ткани небольшого числа опухолевых клеток первые делятся и растут как нормальные. Вероятно, опухолевые клетки при этом теряют способность посылать сигналы о торможении деления другим клеткам, но сами способны, в определенной степени, воспринимать тормозящие сигналы, посылаемые здоровыми клетками. В раковом узле создаются условия для преобладания опухолевых клеток и их инвазивного роста.

ВЛИЯНИЕ ОПУХОЛИ НА ОРГАНИЗМ

В зависимости от локализации опухоли и ее метастазов могут возникать разнообразные патологические явления в организме. Так, опухоли органов пищеварительной системы вызывают тяжелые нарушения пищеварения и питания. Рак желудка сопровождается угнетением секреторной функции этого органа. В результате недостаточного поступления и усвоения пищи при этом развивается голодание.

Кроме прямого поражения органов опухолью и ее метастазами, существуют и другие пути воздействия злокачественных опухолей на организм, например токсическими веществами, вызывающими нарушение общего обмена веществ, ведущее нередко к глубокому истощению организма – *раковой кахексии*.

Известно, что в организме при опухолевом процессе снижена активность каталазы, фермента, катализирующего реакцию разложе-

ния перекиси водорода. Изучая причины этого явления, Накахара и Фукуока выделили из опухоли человека фракцию, которая при введении мышам вызывала снижение уровня каталазы в печени. Это вещество было названо токсогормоном. В дальнейшем был выделен биологоактивный кристаллический полипептид с относительной молекулярной массой 4000. Очищенный препарат токсогормона вызывает у больных опухолями снижение содержания каталазы в печени и почках; снижение содержания железа в крови, на которое токсогормон влияет в 200–500 раз сильнее, чем на активность каталазы; развитие анемии путем угнетения эритропоэза; гипертрофию надпочечников и инволюцию вилочковой железы; увеличение селезенки и печени.

Из опухоли в организм поступают недоокисленные продукты обмена. В нейтрализованном виде они выводятся почками. В норме в моче соотношение количества углерода к азоту (C/N) составляет 0,7, при опухолевом процессе – 0,9 и выше. Это свидетельствует об увеличенном выделении с мочой недоокисленных продуктов и называется дизоксидативной карбонурией.

Часть ферментов опухоли переходит в окружающую среду благодаря повышенной проницаемости клеточных мембран, а также вследствие некроза опухолевой ткани. При этом в крови или в других жидкостях организма появляются синтезируемые опухолью ферменты, а также другие белки, в том числе эмбриональные. Так, содержание щелочной фосфатазы в крови при остеогенной саркоме возрастает в 20–40 раз; повышение активности ее отмечается также при росте гепатомы. Увеличение уровня в крови кислой фосфатазы наблюдается при опухолях предстательной железы, а повышение активности глюкозофосфатизомеразы – при раке молочной железы. При различных опухолях увеличивается содержание в крови альдолазы, некоторых изоформ лактатдегидрогеназы, снижается активность холинэстеразы и рибонуклеазы. Следует подчеркнуть, что изменения ферментов крови не всегда специфичны для того или иного вида опухоли.

Особые изменения в организме наблюдаются при опухолях, в которых происходит бесконтрольный синтез гормонов или других биологически активных веществ. При синдроме Золлингера–Эллисона в опухоли поджелудочной железы отмечается интенсивный синтез гастрина (гормона слизистой оболочки желудка, мощного стимулятора секреции желудочного сока). Синтез гастрина, несвойственный поджелудочной железе, является следствием аномальной функции соответствующего гена, функционирующего бесконтрольно, вне связи с естественными механизмами регуляции синтеза желудочного гастрина. Беспрерывная стимуляция желудочной секреции опухолевым гормоном приводит к развитию язвенной болезни. Аналогичным образом в феохромоцитоме секретируется адреналин, что в итоге приводит к гипертонической болезни.

РОЛЬ ОРГАНИЗМА В ОПУХОЛЕВОМ ПРОЦЕССЕ

Организм оказывает влияние на опухолевый процесс на всех его этапах. С точки зрения канцерогенеза, процессы, происходящие в организме, могут иметь двоякое назначение: либо облегчать, либо тормозить образование опухолей.

Известны предраковые состояния – заболевания, при которых значительно возрастает частота развития опухолей, например рак шейки матки при эрозии ее слизистой оболочки.

Наследственные свойства организма обусловливают особенности реакции на канцерогенные факторы и возникновение опухолей. Например, выведены инбредные линии животных, устойчивых к действию канцерогенов.

Видовые, половые, тканевые, органные особенности организма определяют варианты метаболизма и действия химических канцерогенов, а также различия иммунных реакций против опухолеродных вирусов и мутантных клонов опухолевых клеток. В результате некоторые виды организмов нечувствительны к действию опухолеродного вируса, у других этот вирус вызывает развитие опухоли. У мужчин чаще наблюдается рак желудка, а у женщин – рак органов половой сферы.

Значительное влияние на опухолевый процесс оказывает гормональная регуляция. Гормоны могут выступать в роли канцерогенов и индуцировать развитие опухоли или облегчать ее течение (см. выше). Растущие опухоли нередко обнаруживают особую чувствительность к гормональной регуляции. Так, рост различных опухолей тормозится при воздействии инсулином, недостатком гормона роста гипофиза, усиливается при гипофункции щитовидной железы, а также действием ряда половых гормонов. В силу вариабельности изменений в опухолевых клетках наблюдаются различные реакции их на действие или недостаток гормонов. В то время как при избыточном поступлении инсулина развитие многих опухолей ускоряется, в эксперименте получена инсулинзависимая карцинома молочной железы, индуцированная ДМБА. Без инсулина эта опухоль расти не может.

Ткань злокачественных опухолей в большинстве случаев не иннервируется. Нервные окончания располагаются в строме, представленной нормальной соединительной тканью. Однако и здесь иннервация недостаточна.

Поскольку высшая нервная деятельность сопряжена с эндокринной регуляцией, нарушение ее может приводить к изменениям гормональной регуляции, сопровождающимся развитием опухолей.

В связи с накоплением фактов об участии нервной системы в органогенезе и трофическом влиянии ее на тип строения иннервируемой ткани, например мышечной, можно предположить, что в ряде случаев нарушение функций нервной системы связано прямо или опосредованно, с процессами канцерогенеза и прогрессии опухоли.

Особое значение при этом имеет влияние симпатического медиатора *адреналина* на регуляцию митотической активности тканей. Было установлено, что число митозов в ткани находится под контролем репрессорных гормонов – *кейлонов*, которые вырабатываются в делящихся клетках. Чем больше в данной ткани делящихся клеток, тем выше концентрация кейлонов, тем сильнее тормозится митотическая активность остальных клеток. Предполагают, что таким способом в организме поддерживается постоянство количества клеток. Учитывая роль нервной системы в регуляции клеточного размножения и, следовательно, в механизмах канцерогенеза, важно, что активность кейлонов проявляется в сочетании с адреналином. В опухолевой ткани данный механизм регуляции деления клеток нарушается.

Механизмы защиты организма от опухоли. Организм располагает средствами защиты от канцерогенных факторов. Они включают прежде всего работу органов и систем, захватывающих, обезвреживающих и выводящих канцерогены, защищающих клетки и макромолекулы от действия перекисей и продуктов радиолиза: иммунную систему и фагоцитоз. Кроме того, имеют место и особые механизмы защиты: система репаративных ферментов, ликвидирующая нарушения генов и восстанавливающая их нормальную структуру после мутации (эндонуклеазы); клеточные ингибиторы синтеза нуклеиновых и вирусных нуклеиновых кислот (интерферон); по-видимому, гены, репрессирующие вирусный геном, и др.

Обнаружено, что, кроме классических иммунных реакций, осуществляемых клонами Т- и В-лимфоцитов против опухолевых клеток, если эти клетки несут распознаваемые в данном организме антигенные детерминанты, существует способ борьбы с опухолевыми клетками, основанный не на специфической иммунной реакции. В организме обнаружены лимфоциты, названные естественными киллерами, которые по отношению ко многим опухолевым клеткам обладают выраженной цитотоксической активностью. Естественные киллеры вместе с моноцитами и гранулоцитами образуют механизмы неадаптивного иммунитета, в первую очередь против вирусов и опухолевых клеток (адаптивный – приобретаемый в результате специфической иммунизации). Следует отметить, что естественные киллеры, как и моноциты, имеют рецепторы для Fc-фрагментов иммуноглобулинов, присоединяя которые, вовлекаются по мере иммунизации в иммунные реакции. Иммунные лимфоциты делятся на ограничиваемые главной системой антигенов гистосовместимости и неограничиваемые. Антигены гистосовместимости класса I (это вещества группы HLA-A, -B и -C) управляют взаимодействием цитотоксических Т-лимфоцитов с клетками-мишенями. Антигены класса II (это группа HLA-D) контролируют распознавание антигенов, поступающих в организм, Т-лимфоцитами на клетках, выставляющих антигенные детерминанты (моноцитах, других лимфоцитах). Антигены класса III – это белки системы комплемента С2, С4,

фактор В. Кроме того, для организации иммунного ответа важна также система Ir-генов (гены иммунного ответа). Анализ всех этих факторов необходим, поскольку все они влияют на возможность иммунной реакции против образующейся опухоли. При изучении цитотоксического действия лимфоцитов на опухолевые клетки выделен в чистом виде туморнекротизирующий фактор ТНФ, клинический эффект которого увеличивается при сочетанном действии его с иммунным интерфероном. Кроме того, обнаружен лимфотоксин (ЛТ) и цитотоксический фактор естественных киллеров (ЦФЕК). Введение ТНФ вызывает не только некроз опухолевых клеток, но и сосудов, вросших в опухолевую ткань.

Лечение опухолевых заболеваний. С.А.Розенберг и соавт. (1985) применили для стимуляции аутологичных лимфоцитов интерлейкин-2, полученный в результате синтеза микроорганизмами, которым был введен ген этого лимфокина. Интерлейкин-2 (ИЛ-2) добавляли к лимфоцитам из крови больных с различными неоперабельными формами опухолей с метастазами и $1{,}8–18{,}4 \cdot 10^{10}$ таких стимулированных лимфоцитов вводили этим же больным (каждому собственные), а также вводили ИЛ-2. Сочетанное введение активированных аутогенных лимфоцитов и лимфокина привело к регрессии опухолей, включая метастазы, у 11 из 25 больных, в одном случае у больной меланомой (рак кожи) достигнуто полное излечение, включая исчезновение метастазов в костях.

Авторы открыли при этом новую субпопуляцию лимфоцитов, названную ими лимфокинактивируемые киллеры (ЛАК), воздействие на которые посредством ИЛ-2 вызывает эффективную противоопухолевую цитотоксическую активность по отношению к опухолям, которые оказались устойчивыми к естественным киллерам в обычных условиях. Эффективность лечения подтверждена в различных странах на многих неоперабельных больных (более многих сотен).

Другой метод был применен группой Т.Таквориан при лейкозах. У больных брали костный мозг, против лейкозных клеток получали *моноклональные антитела* (отбирали больных, у которых лейкозные клетки экспрессировали антиген В1). С помощью антител костный мозг очищали от лейкозных клеток, облучали больного «выживающей» дозой радиации и вводили каждому больному его костный мозг. У 34 из 45 больных была достигнута ремиссия без поддерживающей терапии до 52 мес. (в среднем 11 мес.).

Глава XIV. ТИПИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

НАРУШЕНИЯ РЕГУЛЯЦИИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Обмен веществ, или *метаболизм*, в организме определяется наследственными факторами и регулируется деятельностью эндокринной и нервной систем. В соответствии с этим и нарушения обмена веществ могут носить наследственный характер или возникать в результате нарушения функции регулирующих систем.

Нарушения метаболизма могут проявляться на всех уровнях биологической организации – от молекулярного и клеточного до органного. На клеточном уровне они связаны прежде всего с нарушением механизмов саморегуляции.

Ведущая роль в осуществлении внутриклеточной саморегуляции принадлежит генетической информации. Большинство наследственных дефектов обмена веществ обусловлено мутацией генов, кодирующих синтез ферментов (наследственные ферментопатии). Значительно меньший удельный вес в развитии наследственной патологии имеют мутационные изменения структурных и транспортных белков.

Сущность ферментопатии заключается в том, что при этом ферментный белок не синтезируется или синтезируется с измененной структурой, что сказывается на его активности. При снижении активности фермента возможно накопление неметаболизирующегося субстрата или выпадение промежуточного продукта обмена. Повышение ферментативной активности обычно приводит к накоплению конечных продуктов обмена.

Для координации метаболических реакций в клетке необходим постоянный приток информации, которую осуществляют медиаторы нервной системы и гормоны. Для восприятия информации *клетки располагают специфическими рецепторами на поверхностной мембране*, в цитоплазме либо в ядре.

Патология рецепторов может служить одним из механизмов развития патологических процессов, например, при сахарном и несахарном диабете.

Наряду с внутриклеточными механизмами саморегуляции организм располагает и более сложными – это нервно-гормональные механизмы регуляции.

Гормональная регуляция на клеточном уровне может осуществляться также с помощью генетического аппарата путем индукции образования ферментов (например, инсулин индуцирует синтез ферментов гликолиза) или изменения активности имеющихся ферментов (адреналин активирует фосфорилазу, инсулин – гексокиназу).

Нервная система осуществляет свою трофическую функцию, т. е. контролирует тканевый обмен, с помощью медиаторов, а также посредством аксоплазматического тока. При нарушении этой функции развивается нейродистрофический процесс.

Нарушения обмена веществ на более высоком уровне биологической организации – органном и организменном – в большей степени зависят от состояния нейроэндокринной регуляции. Так, эмоциональное возбуждение сопровождается изменением корковой регуляции теплопродукции, углеводного обмена и др.

Многие нарушения обмена веществ, терморегуляции, полового и физического развития обусловлены поражением промежуточного мозга. Особенно велика роль гипоталамуса, который с помощью рилизинг-факторов (либеринов и статинов) через гипофиз или парагипофизарные проводниковые пути оказывает влияние на метаболизм. Нарушения вегетативной нервной системы также вызывают изменения в обмене веществ. С поражением симпатических узлов спинного и промежуточного мозга связано возникновение болезни Барракера–Симонса.

Таким образом, между внутриклеточными механизмами саморегуляции, связанными с генетической информацией и нервно-гормональной регуляцией обмена веществ, имеется тесная связь и нарушение любого из них сопровождается развитием патологии.

НАРУШЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА

Нарушения обмена энергии лежат в основе большинства функциональных и органических нарушений органов и тканей. Они могут возникать на всех этапах энергетических превращений вследствие отсутствия или недостатка субстрата, изменения количества или активности ферментов, в связи с генетическими дефектами, действием ингибиторов ферментов эндо- и экзогенного происхождения, недостаточным поступлением в организм незаменимых аминокислот, жирных кислот, витаминов, микроэлементов и других веществ, необходимых для осуществления метаболических процессов или в результате повреждения регуляторных систем.

Нормальное течение обменных процессов на молекулярном уровне обусловлено динамическим взаимодействием процессов катаболизма и анаболизма.

Катаболизм может совершаться внеклеточно с помощью пищеварительных ферментов и внутриклеточно при участии лизосомальных гидролаз. Внутриклеточному распаду подвергаются собственные макромолекулы, имеющие конформационные нарушения, приобретенные в результате случайных ошибок синтеза либо других повреждений, в частности перекисного окисления. Продукты их распада используются клеткой для синтеза других компонентов. Генетическая недостаточность лизосомальных ферментов приводит к возникновению болезней накопления (мукополисахаридозы, сфинголипидозы, гликогенозы).

Частным примером внеклеточного распада макромолекул является *протеолиз*, который обеспечивает повышение функциональной активности ферментов, гормонов, нуклеиновых кислот, первонально синтезирующихся в форме предшественников с большей молекулярной массой, чем у основной функционально активной молекулы (например, проинсулин – инсулин). Ферментативный процесс такого типа называется *ограниченным протеолизом*. Характерным примером его является функционирование каскадных систем: системы комплемента, свертывания крови, фибринолиза, кининовой системы.

Наиболее эффективным в энергетическом отношении является окисление продуктов обмена в цикле Кребса, менее эфективными – β-окисление, гликолиз.

При нарушении катаболических процессов прежде всего страдает регенерация АТФ, а также поступление необходимых для биосинтетических процессов (анаболизма) субстратов. В свою очередь, повреждение анаболических процессов приводит к нарушению воспроизведения функционально важных соединений – ферментов, гормонов, необходимых для осуществления катаболизма. Наиболее выраженные нарушения катаболизма наблюдаются при повреждении системы биологического окисления или механизмов сопряжения дыхания и окислительного фосфорилирования. Примерно на две трети сокращается выработка энергии при блокировании цикла трикарбоновых кислот (ингибирование фермента цитратсинтазы, дефицит пантотеновой кислоты, гипоксия). Ослабление гликолитических процессов, например при сахарном диабете, нарушает использование углеводов, ведет к гипергликемии, переключению энергетики на липиды и белки, угнетению цикла трикарбоновых кислот (дефицит щавелевоуксусной кислоты), усилению распада белков, кетогенезу и т.д. Нарушение гликолитических процессов отрицательно сказывается на возможности организма адаптироваться к гипоксии.

Степень сопряженности дыхания и фосфорилирования в клетках является регулируемым процессом, связанным с состоянием митохондрий. В составе митохондриальных мембран имеются контрактильные белки, аналогичные актомиозиновому комплексу, которые обусловливают возможность активного «сокращения» или «набухания» митохондрий (С.А.Нейфах).

В патологических условиях при нарушении сократительных свойств, как это бывает в раковых клетках, митохондрии могут длительное время находиться в набухшем состоянии. Это также способствует выходу факторов, стимулирующих гликолиз, усиливающих гликолитический путь обмена в тканях.

В некоторых условиях, особенно связанных с необходимостью поддержания постоянной температуры тела, например при действии холода, организм нуждается в срочной мобилизации тепла, которая происходит путем разобщения окислительного фосфорилирования

и повышения удельного веса свободного окисления. К разобщающим факторам относятся: паратирин, прогестерон, гормон роста, вазопрессин, некоторые компоненты дыхательной цепи, динитрофенол, урамицидин и др.

Особый интерес представляют данные о разобщающем эффекте бактериальной интоксикации – дифтерийного токсина, золотистого стафилококка.

Калоригенный эффект *тироксина* тоже объяснялся разобщением окисления и фосфорилирования. Однако это не подтвердилось, хотя тироксин и вызывает существенные изменения в митохондриях, в том числе и набухание. Предполагается, что повышение теплопродукции при гипертиреозе связано с увеличением массы митохондрий и повышением активности окислительных ферментов. По-видимому, определенный вклад в этот процесс вносит несвоевременная стимуляция анна- и катаболических процессов, в связи с чем энергия, направляемая на процессы синтеза, бесполезно рассеивается и ресинтез АТФ затрудняется.

Окислительное фосфорилирование существенно нарушается при *авитаминозах*, особенно группы В, поскольку многие из витаминов этой группы входят в состав коферментов цикла трикарбоновых кислот и переноса электронов в дыхательной цепи.

При болезни бери-бери, вызванной отсутствием или недостаточностью тиамина, нарушается цикл Кребса и тем самым уменьшается количество субстратного материала для дыхательной цепи. Судороги и психозы, наблюдаемые при этом, являются клиническими симптомами нарушения биологического окисления в мозге. Нарушения в дыхательной цепи, связанные с отсутствием никотинамидных и флавиновых дегидрогеназ, наблюдаются при пеллагре и арибофлавинозе.

Биоэнергетические процессы нарушаются при многих *вирусных заболеваниях*, в частности при вирусном гепатите, когда вирус использует для нужд своего роста ряд жизненно необходимых веществ (АТФ, АМФ, рибонуклеиновые кислоты, ацетил-СоА и др.). Дефицит рибонуклеиновых кислот приводит к нарушению синтеза белков клетки, в частности клеточных ферментов, а расходование свободных нуклеотидов – к недостаточному образованию НАД и НАДФН.

Глубокие нарушения энергетического обмена возникают при *диабете*. При этом значительно уменьшается выработка макроэргических соединений в связи с нарушением дыхательной цепи, обусловленным ограничением мощности цикла Кребса.

НАРУШЕНИЯ ОСНОВНОГО ОБМЕНА

Для того чтобы получить представление о патологических отклонениях в обмене веществ, обычно исходят из величины основного обмена.

На величину основного обмена, даже в физиологических условиях, могут оказывать влияние различные факторы. Доказана роль

рефлекторных и условно-рефлекторных, а также гормональных влияний на основной обмен. Особенно ярко это проявляется в условиях патологии – при нарушении нейрогормональной регуляции обмена. Так, у психически больных в стадии прогрессивного паралича и старческого слабоумия находили умеренное снижение основного обмена. Более резкие нарушения его наблюдались при поражении вегетативных диэнцефальных центров (диэнцефалический синдром Пенфилда, опухоли, кровоизлияние в мозг).

Особую роль в регуляции основного обмена играет гормон щитовидной железы – *тироксин*, который является одним из основных регуляторов проницаемости митохондрий, оказывающий влияние на процесс окисления и фосфорилирования и, следовательно, на интенсивность энергетических процессов. Повышение основного обмена на 20% и более является важным диагностическим признаком тиреотоксикоза, а снижение его свидетельствует о гипофункции щитовидной железы.

Определенное влияние на основной обмен оказывают гормоны гипофиза. *Соматотропин*, например, стимулирует свободное окисление и тем самым повышает теплообразование, чем объясняется усиление энергетических процессов при опухолях гипофиза (например при эозинофильной аденоме). В то же время гипофункция гипофиза, сопровождаясь уменьшением продукции тиротропина и кортикотропина, приводит к снижению теплопродукции и основного обмена.

Выраженным стимулирующим действием на основной обмен обладает *адреналин*, причем этот эффект особенно проявляется в условиях холода. *Инсулин* обладает противоположным влиянием, он ослабляет мышечную дрожь и теплопродукцию, увеличивая сопряжение окисления и фосфорилирования.

У людей, страдающих аддисоновой болезнью (двустороннее повреждение надпочечников, обычно туберкулезного происхождения), энергетические процессы угнетаются. Половые гормоны – *тестостерон* и *прогестерон* активизируют свободное окисление и способствуют освобождению энергии. При гипофункции половых желез (кастрация, недоразвитие, климакс) интенсивность энергетических процессов снижается, что сопровождается снижением основного обмена и нередко ожирением.

Повышение основного обмена может наблюдаться при усилении сердечной деятельности и дыхания. В начальной стадии развития недостаточности сердца повышение основного обмена составляет 30–50%. В патогенезе этого явления участвует гипоксия, которая вызывает компенсаторное усиление работы органов дыхания и кровообращения. Образующаяся при этом молочная кислота частично окисляется с дополнительными затратами кислорода. Гиперкапния тоже возбуждает дыхание и усиливает сердечную деятельность с увеличением основного обмена. Повышение основного обмена при лихорадке объясняется разобщением окисления и фосфорилирования.

При голодании основной обмен снижается в связи с переходом организма на экономное расходование энергии.

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Патология углеводного обмена может быть представлена совокупностью нарушений катаболических и анаболических превращений углеводов. Нарушения *катаболизма* углеводов могут возникать в результате нарушения переваривания и всасывания углеводов в кишечнике, глюконеогенеза и гликогенолиза в печени и дальнейшего превращения глюкозы в пировиноградную кислоту, катализируемого ферментами гликолиза. Нарушение ферментативного расщепления полисахаридов в кишечнике встречается сравнительно редко, поскольку амилаза вырабатывается слюнными, кишечными и поджелудочной железами. При ахилии действие амилазы слюны продолжается и в желудке.

В некоторых случаях, особенно при нарушении гормональной регуляции, воспалении слизистой оболочки, отравлениях ядами (монойодацетатом, флоридзином), могут нарушаться процессы всасывания моносахаридов в кишечнике.

Большинство моносахаридов в клетках кишечника фосфорилируется гексокиназой. Нарушение процессов фосфорилирования неблагоприятно сказывается на всасывании углеводов.

Нарушения *анаболизма* углеводов проявляются нарушениями синтеза и депонирования гликогена в печени. При миастении, гипоксии отмечается нарушение гликогенеза. При охлаждении, перегревании, боли, судорогах, эмоциях может усиливаться гликогенолиз, при сахарном диабете – глюконеогенез.

Существенные нарушения в углеводном обмене возникают при *авитаминозах, особенно группы В, поскольку эти витамины являются* коферментами многих важных ферментов.

Нарушение нервно-гормональной регуляции является наиболее частой причиной патологии углеводного обмена. Объектами регуляции являются три основных процесса углеводного обмена: отложение углеводов в печени и мышцах в форме гликогена и переход их в жиры, т.е. депонирование в качестве источника энергии; гликогенолиз, глюконеогенез и поступление в кровь глюкозы; расщепление глюкозы с освобождением энергии. Эти процессы тесно связаны между собой. Нарушение этой координации проявляется в виде *гипер- или гипогликемии и гликозурии*.

Последствия нарушения нервной регуляции углеводного обмена впервые были продемонстрированы Клодом Бернаром (1855), который показал, что укол в дно IV желудочка приводит к гипергликемии. К гипергликемии может приводить раздражение серого бугра гипоталамуса, чечевичного ядра и полосатого тела базальных ядер большого мозга. Кеннон наблюдал, что психическое перенапряжение, эмоции могут повышать содержание глюкозы в крови. Гипергликемия возникает также при болевых ощущениях, во время *приступов эпилепсии* и т.д.

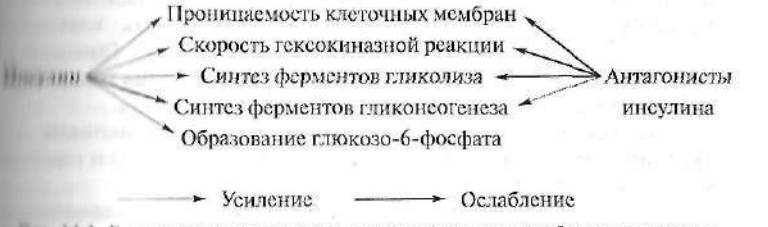


Рис. 14.1. Влияние инсулина и его антагонистов на метаболизм глюкозы в клетке.

Имеется и второй путь центрального влияния нервной системы на углеводный обмен, которое распространяется к панкреатическим островкам по парасимпатическим волокнам. Нарушение гормональной регуляции углеводного обмена может возникать не только при нарушении центральных механизмов регуляции деятельности соответствующих эндокринных желез, но и при патологии самих желез или же при нарушении периферических механизмов действия гормонов.

Ведущим фактором в нарушении гормональной регуляции обмена углеводов *является изменение соотношения между активностью* инсулина и контринсулярных гормонов.

На рисунке 14.1 показано влияние инсулина и его антагонистов на процессы, обусловливающие утилизацию глюкозы в тканях и определяющие, в известной мере, уровень гликемии.

Дефицит инсулина и преобладание контринсулярных гормонов сопровождается гипергликемией. Ее происхождение объясняется снижением аллостерического эффекта инсулина, что приводит к снижению клеточной проницаемости для глюкозы, замедлению скорости гексокиназной реакции и образования гексозо-6-фосфата, и следовательно, и дальнейшего метаболизма глюкозы, усилением процессов гликонеогенеза.

Гипергликемия наблюдается также при избыточном содержании глюкагона, адреналина, тиреоидина, гликокортикоидов, соматотропина и кортикотропина в крови. *Глюкагон* усиливает гликогенолиз в печени. Он оказывает гликонеогенетическое, липолитическое и инсулистимулирующее действие, принимает участие в патогенезе *сахарного диабета. У больных акромегалией с пониженной* толерантностью к углеводам наблюдается повышенный уровень глюкагона в крови.

Адреналиновая гипергликемия также является результатом гликогенолиза в печени. Обычно адреналиновая гипергликемия не длительна, однако при опухолях мозгового вещества надпочечников (феохромоцитоме) она более постоянна.

К группе контринсулярных гормонов относятся также *глюкокортикоиды*, которые, индуцируя синтез матричной РНК, ответственной за образование белков – ферментов гликонеогенеза,

способствуют повышению уровня гликемии. В противоположность инсулину *гидрокортизон* понижает проницаемость клеточных мембран и замедляет скорость гексокиназной реакции. Глюкокортикоиды принимают участие в механизме возникновения гипергликемии при сахарном диабете и болезни Иценко–Кушинга.

Кортикотропин действует аналогично гликокортикоидам, так как, стимулируя их выделение, усиливает гликонеогенез и тормозит активность гексокиназы.

Повышенная продукция гормона аденогипофиза – *соматотропина* (гормон роста), например при акромегалии, сопровождается пониженной толерантностью к углеводам и гипергликемией. Существует представление о том, что соматотропин вызывает гиперплазию α-клеток панкреатических островков и увеличивает секрецию глюкагона. Наряду с гликокортикоидами соматотропин снижает активность гексокиназы и, следовательно, потребление глюкозы тканями, т.е. является также контринсулярным гормоном. Кроме того, соматотропин стимулирует активность инсулиназы печени. Введение его животным повышает функцию β-клеток панкреатических островков, что может привести к истощению их и возникновению метагипофизарного диабета.

Гормоны щитовидной железы также участвуют в регуляции углеводного обмена. Известно, что гиперфункция щитовидной железы характеризуется понижением устойчивости организма к углеводам. *Тироксин* стимулирует всасывание глюкозы в кишечнике, а также усиливает активность фосфорилазы печени.

Гипергликемия может быть алиментарной.

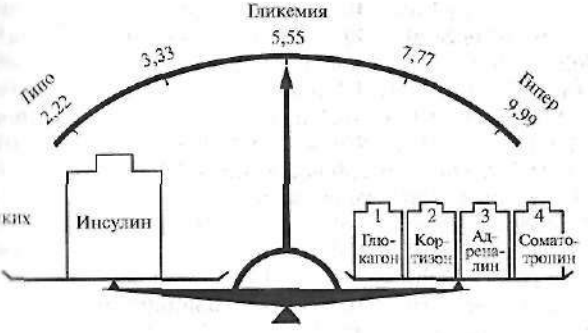
Если активность инсулина преобладает над активностью контринсулярных гормонов, то в углеводном обмене усиливаются анаболические процессы и устанавливается гипогликемия. Наиболее выраженная гипогликемия бывает при инсулиноме, избыточном введении инсулина извне.

Гипогликемия наблюдается при опухолях гипоталамуса, гипофункции гипофиза, аддисоновой болезни. Она возможна при углеводном голодании, тяжелой мышечной работе (марафонский бег), поражении клеток печени, гликогенозах.

При снижении уровня глюкозы в крови менее 2,5 ммоль/л возможно развитие *гипогликемической комы*.

Кома – это патологическое торможение центральной нервной системы, характеризующееся потерей сознания, отсутствием рефлексов и расстройством регуляции жизненно важных функций организма.

В патогенезе гипогликемической комы основное значение имеет снижение утилизации глюкозы клетками головного мозга, для деятельности которых глюкоза является основным энергетическим источником. Коме обычно предшествуют появление голода (в связи с возбуждением вентролатеральных ядер гипоталамуса), тахикардия (гиперпродукция адреналина), усиление потоотделения, слабость, раздражительность, а затем могут развиться судороги.



1. Клетки панкреатических островков
2. Корковое вещество надпочечников
3. Мозговое вещество надпочечников
4. Передняя доля гипофиза

Рис. 14.2. Нормальная регуляция углеводного обмена и возможные его нарушения при изменении соотношения между гормонами-антагонистами.

Соотношения между действием различных гормонов на регуляцию глюкозы в крови представлены на рисунке 14.2.

О состоянии регуляции углеводного обмена, о способности организма усваивать определенное количество углеводов судят по *толерантности к углеводам*, которую определяют с помощью глюкозной нагрузки. Скорость снижения уровня глюкозы во многом *зависит от функции* панкреатических островков. На рисунке 14.3 показаны кривые, отражающие нагрузку глюкозой в норме и при пониженной толерантности к углеводам, которые могут быть при сахарном диабете, гемометалии, базедовой болезни, синдроме Иценко–Кушинга. В этих случаях максимум подъема кривой бывает выше 8,5 ммоль/л, а нормализация ее не завершается к концу 3–4 ч. Повышенная толерантность к углеводам наблюдается при гиперфункции панкреатических островков, инсулиноме. Гликемическая кривая в этих случаях харак-

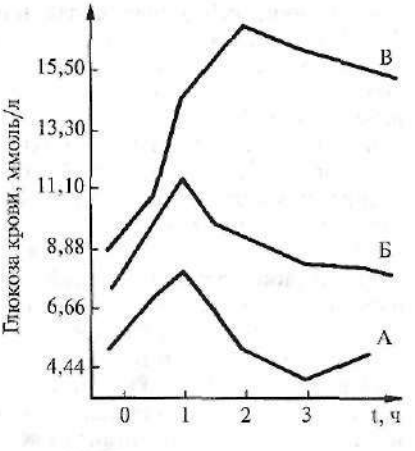


Рис. 14.3. Кривые, отражающие результаты нагрузки глюкозой здорового человека (А), при пониженной толерантности (Б), при сахарном диабете (В).

теризуется незначительным максимальным подъемом и реже выраженной гипогликемией ко второму часу наблюдения.

Толерантность к углеводам определяет то максимальное количество глюкозы, которое организм может усвоить без появления *глюкозурии*. У человека это составляет 160–180 г глюкозы, принятой натощак. При пониженной толерантности к углеводам гликозурия развивается и от меньшего количества потребленной глюкозы. В общем гликозурия появляется тогда, когда уровень глюкозы в крови превышает *почечный порог* – 8,8 ммоль/л. При большой концентрации глюкозы в крови ферментативные системы, ответственные за процесс реабсорбции глюкозы в почечных канальцах (гексокиназа, фосфатаза), не обеспечивают фосфорилирование всей глюкозы и часть ее выделяется с мочой.

В некоторых случаях гликозурия появляется и без гипергликемии. Это бывает связано с нарушением процесса фосфорилирования глюкозы в почках, например, при введении флоридзина (гликозида из коры фруктовых деревьев), который ингибирует фосфорилирование. При нарушении ферментативных процессов в почках, лежащих в основе реабсорбции глюкозы, развивается *почечный диабет*.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет – это состояние хронической гипергликемии, обусловленной недостаточностью инсулина или избыточностью факторов, противодействующих его активности. Проявления диабета включают нарушения обмена веществ, особенно углеводного, кетоацидоз, прогрессирующее поражение капилляров почек, сетчатки, периферических нервов и выраженный атеросклероз (ВОЗ, 1980).

Сахарный диабет встречается у 1–4% населения. Среди пожилых – в 2–30%. В разных регионах распространенность заболевания неодинакова – от нуля у жителей высокогорных районов Новой Гвинеи до 25% среди индейцев пима (США).

Основные проявления диабета – гипергликемия, достигающая иногда 25 ммоль/л, гликозурия с содержанием глюкозы в моче до 555–666 ммоль/сут. (100–120 г/сут.), полиурия (до 10–12 л мочи в сутки), полифагия и полидипсия.

Экспериментальный сахарный диабет. Основные сведения об этиологии и патогенезе сахарного диабета стали известны благодаря опытам на животных. Первая экспериментальная модель его была получена Мерингом и Минковским (1889) путем удаления у собак всей или большей части (9/10) поджелудочной железы.

Эта форма экспериментального диабета характеризовалась всеми признаками, наблюдающимися у человека, но протекала более тяжело; всегда осложнялась высокой кетонемией, жировой инфильтрацией печени, развитием диабетической комы. В результате удаления всей поджелудочной железы организм страдал не только от инсулиновой недостаточности, но и от дефицита пищеварительных ферментов

Широкое распространение получила модель аллоксанового диабета, возникающего при введении животным аллоксана. Это вещество избирательно повреждает β-клетки панкреатических островков, в связи с чем развивается инсулиновая недостаточность различной тяжести. Другим химическим веществом, вызывающим сахарный диабет, является дитизон, связывающий цинк, участвующий в депонировании и секреции инсулина. Повреждает панкреатические островки антибиотик стрептозотоцин. Сахарный диабет у животных может быть получен с помощью антител к инсулину. Такой диабет возникает как при активной, так и пассивной иммунизации.

Экспериментальный диабет развивается также при введении контринсулярных гормонов. Так, после длительного введения гормонов передней доли гипофиза (соматотропина, кортикотропина), как отмечено выше, может развиваться гипофизарный диабет. Введением гликокортикоидов можно добиться развития стероидного диабета.

Спонтанный диабет встречается у китайских хомячков, мышей линии ККА, ОВ, АВ, мышей «колючих», новозеландских.

Все формы экспериментального диабета отчетливо показывают, что в основе развития этого заболевания лежит абсолютная или относительная инсулиновая недостаточность.

Этиология. Причиной сахарного диабета является инсулиновая недостаточность. По механизму возникновения инсулиновая недостаточность может быть панкреатической, т.е. связанной с нарушением биосинтеза и выделения инсулина, или внепанкреатической (относительной) при нормальном выделении инсулина панкреатическими островками.

Инсулиновая недостаточность может быть связана с генетическими либо приобретенными факторами.

Панкреатическая инсулиновая недостаточность возникает в результате нарушений на любой стадии образования и секреции инсулина (рис. 14.4). Причиной инсулиновой недостаточности может быть повреждение глюкорецепторной системы, когда прекращается

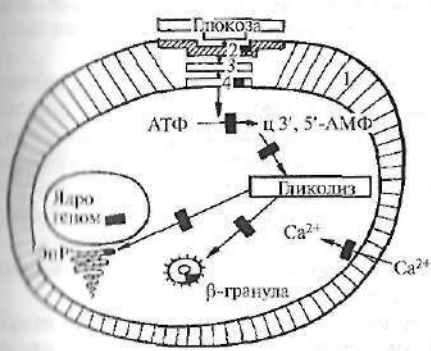


Рис. 14.4. Причины нарушения образования и секреции инсулина в β-клетке:
1 – питолемма; 2 – *гликорецептор наружной пластинки*; 3 – трансдуктор; 4 – аденилатциклаза внутренней пластинки; ЭпР – эндоплазматический ретикулум; черные прямоугольники – локализация возможных повреждений.

выброс инсулина в кровь в ответ на раздражение глюкозой мембраны β-клеток. Инсулиновая недостаточность может быть результатом нарушения механизма поступления кальция в клетку, что затрудняет передачу информации с рецептора в клетку; повреждения аденилатциклазной системы (аллоксан угнетает циклический 3,5-АМФ), гликолиза. К таким же последствиям приводят врожденные и приобретенные поломки в соответствующей части генетического аппарата; дефицит необходимых для синтеза инсулина аминокислот, особенно лейцина и аргинина; нарушения перехода проинсулина в инсулин и секреции инсулина β-гранулами β-клеток. Нарушение целости панкреатических островков при различных деструктивных процессах, обусловленных опухолями, кистами, травмами, цирротическими и воспалительными процессами в поджелудочной железе, склеротическом повреждении сосудов также вызывает недостаточность инсулина. Подобную же роль может играть инфекционное поражение островков при скарлатине, кокковые, эпидемическом паротите, гриппе, ангине, роже, сифилисе, туберкулезе. Повреждение островков возможно в результате иммунной реакции на инсулин либо β-клетки. Цитотоксичностью по отношению к β-клеткам обладают родентициды, стрептозотоцин, нитрозамины, некоторые лекарственные препараты, диуретики, пероральные контрацептивы, β-адренергетики, кортикотропин. Причиной инсулиновой недостаточности может быть употребление пищевых веществ, содержащих цианиды (корни маниока, сорго, ямс). Обычно цианиды обезвреживаются при участии серосодержащих аминокислот, но при белковой недостаточности создаются условия для их накопления в организме. Таково происхождение сахарного диабета при квашиоркоре и других формах недостаточности питания у жителей стран тропического пояса.

Внепанкреатическая или относительная инсулиновая недостаточность возникает в тех случаях, когда появляются факторы, угнетающие действие инсулина или ускоряющие его катаболизм. К ним можно отнести повышенную продукцию контринсулярных гормонов. При сахарном диабете секреция глюкагона продолжается, несмотря на высокую гликемию, что можно объяснить дефектами глюкозорецепторов β-клеток.

К инактивации инсулина могут привести повышенная активность инсулиназы, хронические воспалительные процессы, сопровождающиеся поступлением в кровь протеолитических ферментов, избыток в крови неэстерифицированных жирных кислот, антитела. Антитела образуются к экзогенному и эндогенному инсулину в ответ на структурные изменения инсулина, обусловленные генетическими нарушениями синтеза белков, соматической мутацией β-клеток.

Нарушение структуры инсулина может быть причиной, снижающей его физиологическую активность.

К внепанкреатической инсулиновой недостаточности могут привести отсутствие ферментов, освобождающих инсулин от связи

с сывороточными белками, антагонисты инсулина, например синальбумин. Предполагают, что синальбумин является В-цепью инсулина, он взаимодействует с рецепторами инсулина на клеточной мембране, приводя к относительной недостаточности гормона.

Наконец, в ряде случаев заболевание обусловлено состоянием инсулиновых рецепторов. При сахарном диабете может снижаться число рецепторов или их сродство к инсулину, возможно образование антител, блокирующих связывание инсулина с рецептором. В некоторых случаях повреждение рецепторов может быть первичным генетическим нарушением.

Снижение физической активности, избыточное питание и последующее ожирение также могут вызвать резистентность к инсулину. В одних случаях при ожирении снижается количество рецепторов инсулина на клетках-мишенях, в других возникают пострецепторные изменения, например, вследствие снижения транспорта глюкозы или затруднения ее внутриклеточного метаболизма.

На рисунке 14.5 представлены основные возможные причины панкреатической и внепанкреатической недостаточности инсулина.

Развитие диабета может быть связано с наследственной неполноценностью панкреатических островков, которая проявляется при воздействии таких провоцирующих факторов, как инфекция, интоксикация, физические и психические травмы, избыточное потребление с пищей жиров и углеводов.

Наследоваться могут генетические дефекты, касающиеся строения мембран β-клеток, их энергетики, различных этапов синтеза инсулина с образованием аномального процесса выделения инсулина, содержания инсулиновых антагонистов, структуры рецепторов инсулина и др. Наследственная форма диабета встречается у мышей, причем в одних случаях он наследуется по аутосомно-рецессивному типу, в других – по доминантному. В гомозиготе ген летален.

Роль генетических факторов в этиологии диабета подтверждается наличием семейного диабета, когда заболеваемость сахарным диабетом регистрируется у нескольких членов одной семьи, иногда в 3–4 поколениях; высокой конкордантностью у монозиготных

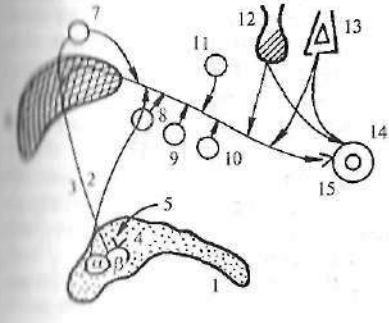


Рис. 14.5. Основные причины панкреатической и внепанкреатической недостаточности инсулина:

1 – поджелудочная железа; 2 – глюкагон; 3 – инсулин; 4 – гликорецептор; 5 – глюкоза; 6 – печень; 7 – инсулиназа; 8 – синальбумин; 9 – антитела; 10 – жировые ингибиторы; 11 – протеиназа; 12 – гипофиз, гормоны передней доли; 13 – надпочечники; 14 – клетка; 15 – рецептор инсулина.

близнецов (в 4 раза выше, чем у дизиготных). По-видимому, имеется несколько мутантных генов, определяющих развитие сахарного диабета. Наследование может осуществляться аутосомно-рецессивно, доминантно и полигенно. Поскольку риск заболеваемости для женщин в 2 раза выше, чем для мужчин, высказывается предположение о связи патологического гена с 10-й хромосомой; с антигенами системы АВ0 (чаще заболевают люди, имеющие II группу крови). Наиболее убедительные данные получены о связи инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД) с определенными лейкоцитарными антигенами.

Классификация. Сахарный диабет в зависимости от причин и степени инсулиновой недостаточности может быть первичным и вторичным (симптоматическим).

В первичном сахарном диабете, по предложению экспертов ВОЗ (1980, 1987), выделен *инсулинзависимый* (диабет I типа) и *инсулиннезависимый сахарный диабет* (диабет II типа). Другие типы диабета являются вторичными и связаны с определенными заболеваниями, например, акромегалией, болезнью Иценко–Кушинга, болезнями поджелудочной железы, действием лекарственных, химических средств, генетическими синдромами и др. Отдельные классы представляет диабет, связанный с недостаточностью питания, и диабет беременных.

Наибольшее распространение имеет первичный диабет. В его происхождении наряду с генетическими факторами определенную роль играют иммунные механизмы и внешнесредовые влияния, однако соотношение между ними при диабете I и II типа различно.

Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) характеризуется инсулинопенией, т.е. абсолютной инсулиновой недостаточностью, существенными метаболическими нарушениями с тенденцией к кетоацидозу. Развивается эта форма диабета в юношеском возрасте, генетическая предрасположенность сочетается с определенными антигенами системы HLA. Чаще всего среди европейской популяции встречается HLA-B8-DR3 и B15-DR4. Имеются также факты, указывающие на аутоиммунное происхождение диабета этого типа: сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями (инсулинит, тиреоидит), наличие антител к инсулину, β-клеткам. Нередко начало заболевания связано с предшествующей вирусной инфекцией (корь, краснуха, гепатит, эпидемический паротит). Взаимосвязь генетических и иммунных механизмов объясняется расположением генов системы HLA вблизи локуса, ответственного за иммунный ответ организма, на 6-й хромосоме. Очевидно, наличие определенных лейкоцитарных антигенов свидетельствует об особенностях иммунного статуса организма. Внешним фактором, способствующим реализации наследственной предрасположенности к сахарному диабету, могут быть вирусы, обладающие повышенной бета-тропностью у лиц, носителей антигенов системы HLA. Вирусы разрушают β-клетки либо, повреждая их, дают начало аутоиммунному процессу.

Инсулинзависимый сахарный диабет (ИНСД) характеризуется минимальными метаболическими нарушениями. В его основе лежит относительная инсулиновая недостаточность, провоцируемая ожирением, ожирением, уменьшением числа рецепторов к инсулину. Антитела к β-клеткам и инсулину отсутствуют. Диабет проявляется после 40 лет и, несмотря на отсутствие генетических маркеров в виде лейкоцитарных антигенов, имеет более выраженную наследственную обусловленность. Конкордантность у монозиготных близнецов *достигает 90–100%, в то время как при диабете* II типа – только до 50%.

Патогенез. Инсулиновая недостаточность при сахарном диабете сопровождается нарушением всех видов обмена, прежде всего углеводного, что проявляется гипергликемией и гликозурией.

Одним из основных патогенетических механизмов нарушений углеводного обмена при сахарном диабете является замедление скорости гексокиназной реакции, обусловленное снижением проницаемости клеточных мембран и, следовательно, транспорта глюкозы *в клетки, а также, возможно, понижением активности гексокиназы* в клетках, в частности печени, свободно проницаемых для глюкозы. Это, в свою очередь, приводит к замедлению образования глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф), а затем и использования этого первого метаболита обмена глюкозы на всех путях превращения его в клетке – синтез гликогена, пентозофосфатный цикл и гликолиз. В печени дефицит Г-6-Ф компенсируется образованием его в процессе гликонеогенеза. Повышение активности фосфорилазы и глюкозо-6-фосфатазы печени способствует усилению глюкозообразования и понижению *образования гликогена в ней.*

При сахарном диабете отмечается активация гликонеогенеза, которая объясняется относительным преобладанием гликокортикоидов, индуцирующих синтез необходимых для этого ферментов.

Таким образом, замедление скорости гексокиназной реакции, усиление гликонеогенеза и повышение активности глюкозо-6-фосфатазы являются главными причинами диабетической гипергликемии.

С. Генес считает, что гипергликемия при сахарном диабете имеет *компенсаторный характер, поскольку при высоком уровне глюкозы* в крови потребление ее тканями улучшается. В то же время гипергликемия имеет и отрицательное значение, являясь одним из патогенетических факторов *диабетических ангиопатий*. Ангиопатии возникают у большинства больных сахарным диабетом с длительным течением и неполной компенсацией инсулиновой недостаточности. Они проявляются в виде склероза, облитерации и других поражений кровеносных сосудов. Ведущими факторами в генезе этих осложнений являются генетическая предрасположенность, гиперпродукция *контринсулярных гормонов и метаболические сдвиги, в частности* гипергликемия и гиперхолестеринемия. Гипергликемия сопровождается повышением концентрации глико- и мукопротеидов, которые

легко выпадают в соединительной ткани, способствуя образованию гиалина и поражению сосудистой стенки. Предполагают, что в этом процессе принимают участие аутоиммунные механизмы.

Гипергликемия и нарушение процессов фосфорилирования и дефосфорилирования глюкозы в канальцах нефрона приводят к появлению *глюкозурии*. Повышение осмотического давления мочи способствует развитию *полиурии*, которая, в свою очередь, вызывает обезвоживание организма и, как следствие его, усиленную жажду (*полидипсия*).

Нарушение жирового обмена при инсулиновой недостаточности характеризуется снижением 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 усилением липолитического эффекта соматотропина. Усиливается также окисление жирных кислот в тканях. Жирные кислоты в увеличенном количестве поступают в печень, которая сохраняет способность к синтезу триглицеридов, что и создает предпосылку к ожирению печени. Однако ожирение может не наступить, если в поджелудочной железе не нарушено образование липокаина (см. ниже – «Нарушения жирового обмена»).

При сахарном диабете происходят усиленное образование в печени и накопление в организме кетоновых тел. Объясняется это явление тем, что образовавшийся в большом количестве при расщеплении жирных кислот ацетил-СоА не может полностью превратиться в цитрат и сгореть в цикле Кребса, поскольку метаболическая мощность последнего при диабете ограничена и включение в него активной уксусной кислоты нарушено. Кроме того, при этом замедлен ресинтез жирных кислот из ацетил-СоА в печени, жировой и других тканях в результате дефицита $НАДФН_2$, возникшего в связи со снижением скорости пентозофосфатного цикла. Снижена также активность ферментов, синтезирующих жирные кислоты через малонил-СоА. Поэтому не используемый в синтезе жирных кислот и не вовлекаемый в цикл Кребса ацетил-СоА является источником усиленного кетогенеза и синтеза холестерина. Имеются данные и об участии в этом процессе глюкагона, который стимулирует фермент карнитинацетилтрансферазу, ускоряющую окисление жирных кислот с образованием кетоновых тел.

Нарушение белкового обмена при сахарном диабете проявляется не только угнетением анаболических процессов, но и усилением катаболизма белков с использованием дезаминированных аминокислот для образования углеводов (гликонеогенез). Замедление синтеза белка и ускорение гликонеогенеза способствуют развитию отрицательного азотистого баланса. В связи с нарушением белкового обмена угнетаются пластические процессы, заживление ран, выработка антител.

Нарушение гормональной регуляции, сопровождающей сахарный диабет, может отражаться на течении беременности, приводит к патологии плаценты, самопроизвольным абортам. В связи с наруше-

проницаемости плаценты для гормонов, развитием гипоксии возникают эмбриопатии, приводящие к выраженным порокам развития.

Грозным осложнением сахарного диабета является *диабетическая кома* — результат интоксикации организма кетоновыми телами. Клиническими основными проявлениями которой являются потеря сознания, патологическое дыхание типа Куссмауля, снижение артериального давления, называют гиперкетонемической или гипергликемической. В последние годы у больных сахарным диабетом наблюдается кома, развивающаяся при отсутствии кетоновых телец, но при очень высокой гипергликемии (до 50 ммоль/л и более) и значительном повышении в крови содержания натрия, мочевины и хлора. Все это ведет к гиперосмии и дегидратации. Кома получила название гиперосмолярной. Отсутствие кетоацидоза объясняется сохранением остаточной секреции инсулина, достаточной для нормализации углеводного и водно-электролитного обмена.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Как уже было сказано выше, в возникновении нарушений углеводного обмена (сахарного диабета) большое значение придают наследственности. Наследственные нарушения углеводного обмена могут быть обусловлены недостаточностью специфических ферментов или транспортной системы мембраны, необходимых для обмена определенного сахара: клинические проявления при этом варьируют от доброкачественной пентозурии у практически здорового ребенка до галактоземии, когда больному грозит гибель от истощения и печеночной недостаточности или тяжелой диареи и дегидратации при синдроме нарушенного всасывания глюкозы и галактозы.

В основе *синдрома нарушения всасывания углеводов* лежит недостаточность специфической дисахаридазы щеткообразного эпителия либо системы транспорта моносахаридов. В обоих случаях сахар накапливается в просвете кишечника, повышая осмолярность кишечного сока и тем дополнительно насасывая в просвет кишечника воду. Дети страдают от болей и вздутия живота, поноса, они отстают в росте и развитии. Среди других наследственных дефектов углеводного обмена следует назвать *галактоземию* — рецессивно наследуемое заболевание, проявляющееся в неспособности к обмену галактозы, входящей в состав лактозы молока. Наследственным биохимическим дефектом при этом является секреция в печени и эритроцитах галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы с нарушенной активностью.

Галактоземия сопровождается галактозурией. Обмен галактозы задерживается на уровне галактозо-1-фосфата, который, как и галактоза, накапливается в крови, селезенке, печени, хрусталике. Развиваются катаракта, цирроз печени. У детей отмечаются задержка развития, исхудание, умственная отсталость. Исключение галактозы из пищи сохраняет ребенку жизнь.

Наследственно пониженная активность любого из ферментов *распада или синтеза гликогена приводит к развитию гликогенозов*, которые относятся к болезням накопления. Самым распространенным гликогенозом является болезнь Гирке, возникающая в результате дефицита глюкозо-6-фосфатазы. Заболевание у детей проявляется избыточным отложением гликогена в печени и почках, гипогликемией. Отмечается отсталость физического и психического развития. При болезни Гёрса имеют место низкая активность фосфорилазы и отложение гликогена в печени и лейкоцитах. Диффузный гликогеноз (болезнь Форбса) характеризуется появлением гликогена с короткими многочисленными внешними ветвями. Это заболевание связывают с пониженной активностью амило-1,6-глюкозидазы. У детей, страдающих этой формой гликогеноза, отмечаются отеки, *кровоточивость. Гликоген депонируется в печени, мышцах, эритроцитах, лейкоцитах.*

К рецессивно наследуемым патологическим состояниям относятся также *фруктозурия* и *пентозурия*. Существует две формы фруктозурии. Одна из них – наследственная непереносимость фруктозы, связанная с отсутствием фруктозодифосфат-альдолазы в печени, почках, слизистой оболочке кишок, протекает иногда как тяжелое заболевание. Накапливающийся при этом фруктозо-1,6-дифосфат, как полагают, оказывает токсическое действие. После приема фруктозы у больных возникает гипогликемия, происхождение которой не выяснено. Развивается поражение печени, почек. Вторая форма фруктозурии – доброкачественная, протекающая бессимптомно, *связана с недостаточностью в печени кетогексокиназы*, катализирующей превращение фруктозы в фруктозо-1-фосфат, вследствие чего фруктоза накапливается в крови.

Рецессивно наследуемая пентозурия возникает в результате дефицита НАДН-зависимого фермента, восстанавливающего L-ксилулозу до ксилитола. Никаких нарушений в состоянии организма, кроме ежедневного выведения с мочой нескольких граммов L-ксилулозы, не отмечается.

Мукополисахаридозы. Для мукополисахаридозов характерно отложение в различных тканях организма полимерных углеводов, называемых глюкозоаминогликанами (ГАГ) или мукополисахаридами. ГАГ входят в состав основного межклеточного вещества. Заболевание *обусловлено дефектом специфической лизосомальной гидролазы*, принимающей участие в последовательном расщеплении глюкозоаминогликанов. Нерасщепленный материал откладывается в лизосомах почти всех клеток. Всем больным свойственны гротескные черты лица, изменения скелета («множественный дизостоз»), суставов. Поражаются печень, селезенка, сердце, кровеносные сосуды. Все мукополисахаридозы обусловлены дефектом фермента, принимающего участие в расщеплении дерматансульфата и гепарансульфата. Блок на одном этапе не дает следующему по очереди ферменту осуществить свою реакцию, и нерасщепленный материал нака-

ивается в лизосомах. ГАГ входят в перикарион нейронов, аксоны в глию мозга. При патологии не только увеличивается количество ГАГ в мозге, но и меняется соотношение с ганглиозидами. Клиническое проявление – умственная отсталость.

НАРУШЕНИЯ ЖИРОВОГО ОБМЕНА

Патологические изменения в обмене жиров (липидов), в частности триглицеридов и высших жирных кислот, могут возникать в результате нарушения всасывания и выделения жиров; нарушения транспорта жиров в ткани; избыточного накопления жиров в органах, не относящихся к жировой ткани (жировая инфильтрация и жировая дистрофия); нарушения промежуточного жирового обмена; нарушения жирового обмена в жировой ткани (избыточное или недостаточное его образование и отложение).

НАРУШЕНИЯ ВСАСЫВАНИЯ И ВЫДЕЛЕНИЯ ЖИРОВ

Одним из основных условий, обеспечивающих нормальное всасывание жира, является его эмульгирование, расщепление на глицерин и жирные кислоты и образование соединений с желчными кислотами (холеинатов). Эмульгирование жира обеспечивается при определенном соотношении желчных, жирных кислот и моноглицеридов. Два последних компонента образуются в результате расщепления жира панкреатической липазой. Следовательно, недостаток липазы, который возникает при заболеваниях поджелудочной железы (панкреатит, острый некроз, склероз), а также дефицит желчных кислот (обтурационная желтуха, билиарный цирроз) сопровождаются нарушением всасывания жира. В этом случае содержание жира в кале резко увеличивается, наблюдается *стеаторея*. Стеаторея может возникать и при использовании антибиотиков (неомицина сульфат и хлортетрациклина гидрохлорид), которые подавляют липолиз. К таким же последствиям приводит понос, вызванный быстрым продвижением жира по кишкам. При избытке в пище кальция и магния нарушается всасывание жирных кислот – образуются нерастворимые в воде соли жирных кислот (мыла), которые выводятся через кишки. Процесс всасывания жиров страдает и при нарушении фосфорилирования. Последнее может измениться при отравлении ядами (монойодуксусная кислота, флоридзин), а также при недостаточности коркового вещества надпочечников.

Всасывание жира тормозится при поражении эпителия тонких кишок инфекционными и токсическими агентами, при авитаминозах *A* и *B*, в течение которых нарушается образование ферментов, участвующих в ресинтезе триглицеридов. На резорбции жира отражается и недостаток холина.

В нормальных условиях в организме обычно усваивается около 95% вводимого жира, около 5% жира выводится в основном через кишки и в меньшей степени – сальными и потовыми железами. При приеме жира в больших количествах так же, как и при размножении

костного мозга, при травматизации больших участков жировой ткани, липоидном нефрозе, наблюдается липурия.

Последствием нарушения всасывания жира является качественное голодание (см. главу XV – «Голодание»).

НАРУШЕНИЯ ТРАНСПОРТА ЖИРА И ПЕРЕХОДА ЕГО В ТКАНИ

Ресинтезированные в кишечной стенке жиры поступают в лимфатическую систему, затем в плечеголовные вены и циркулируют в крови в виде *микронов*, содержащих до 1% белков и 99% липидов. Первый орган, в котором часть хиломикронов задерживается, – легкие. Они обладают липопектическим свойством, регулирующим поступление жира в артериальную кровь. Если дыхательная функция легких ограничена (пневмоторакс, эмфизема), жиры задерживаются в них. Увеличение дыхательной поверхности легких, усиление кровотока (у певцов) при недостаточном развитии мезенхиальных элементов легких приводят к большому поступлению липидов в артериальную кровь и отложению их в жировой ткани. Часть хиломикронов в крови расщепляется липопротеидной липазой (фактор просветления), которая локализуется в эндотелии сосудов и выходит в кровь под влиянием гепарина. Образующиеся при этом неэстерифицированные жирные кислоты (НЭЖК) адсорбируются на альбумине и β-липопротеидах и транспортируются в органы и ткани. В печени часть НЭЖК ресинтезируется в триглицериды, а часть используется как источник энергии. Жиры транспортируются кровью не только от кишок к органам и тканям, но и от жировой ткани к печени и другим органам. На рисунке 11.1 представлена схема транспорта и депонирования жиров.

Одним из показателей нарушения жирового обмена является **гиперлипемия** (свыше 3,5–8 г/л). Гиперлипемия может быть алиментарной (пищевой), транспортной (при перемещении жира из депо в печень) и ретенционной (вследствие задержки жира в крови, например, в связи с изменением соотношения белковых фракций крови при постгеморрагической анемии, нефротическом синдроме).

Алиментарная гиперлипемия наблюдается через 2–3 ч после нагрузки жиром, достигая максимума через 4–6 ч. Через 9 ч содержание жира в крови возвращается к норме. Блокада системы мононуклеарных фагоцитов, спленэктомия, нарушение образования гепарина, активирующего липопротеидлипазу, способствуют более высокой и длительной гиперлипемии. Такой же эффект вызывают натрия хлорид, желчные кислоты, которые являются ингибиторами липопротеидлипазы.

Те же факторы могут способствовать происхождению *ретенционной* гиперлипемии. Так, при атеросклерозе гиперлипемия связана с уменьшением в крови содержания гепарина и низкой активностью липопротеидлипазы, при диабете – дефицитом липокаической субстанции и торможением поступления в кровь фермента.

Транспортная гиперлипемия возникает при обеднении печени гликогеном (голодание, сахарный диабет), а также при повышенном образовании адреналина, кортикотропина, соматотропина, тирок-

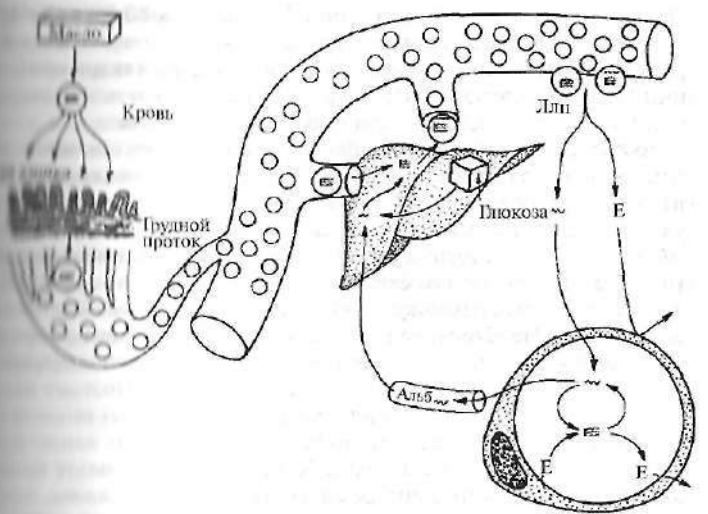


Рис. 14.6. Транспорт и депонирование жиров (по Я.Татонь, 1981).
Г – глицерол; W – жирная кислота; Альб – альбумины; Лпп – липопротеиды низкой плотности.

и β-липотропина. Введение глюкозы может тормозить транспорт липидов, поскольку из глюкозы при наличии инсулина синтезируется гликоген и триглицериды.

Жировая инфильтрация и дистрофия. Поступающие в ткани жиры утилизируются окислению или депонируются. Если накопление находится вне клеток жировой ткани, то говорят о жировой инфильтрации. Сочетание инфильтрации с нарушением структуры протоплазмы жировых клеток определяется как жировая дистрофия. Отмечена также жировая декомпозиция, при которой жиры обнаруживаются в клетке в связи с нарушением белково-липидных комплексов.

Причиной жировой инфильтрации нередко является снижение активности гидролитических или окислительных ферментов (при отравлении фосфором, мышьяком, хлороформом, при вирусной инфекции, авитаминозах).

Чаще всего жировая инфильтрация наблюдается в печени. Причиной *жирового перерождения печени может быть любое нарушение*, которое дезинтегрирует обмен и синтез липидов в печени: 1) усиленный печеночный липогенез; 2) снижение окисления жирных кислот; 3) повышенный липолиз жировой ткани; 4) замедление выделения липопротеинов очень низкой плотности (*ЛПОНП*). Продукция ЛПОНП в печени требует сочетания процессов липидного и белкового синтеза, и их нарушение приводит к аккумуляции жира в печени.

Недостаточное питание и дефицит аминокислот нарушают синтез аполипопротеидов и снижают выработку липопротеидов. К такому же результату приводит усиленный липолиз в жировой ткани при голодании или сахарном диабете, когда нарушается включение липидных и белковых предшественников в обмен липопротеидов.

В патогенезе жировой инфильтрации большое значение имеет нарушение образования фосфолипидов. Достаточное содержание их в печени обеспечивает тонкое диспергирование жира и возможность удаления его из печени. Фосфолипиды входят в состав β-липопротеидов и облегчают их выход из клеток печени. Часть жирных кислот участвует в образовании фосфолипидов и в их составе покидает печень. Кроме того, в молекуле фосфолипидов жирные кислоты лучше окисляются. Необходимыми компонентами основного фосфолипида печени – *лецитина* – являются холин и метионин, который дает свои метильные группы для образования холина. Поэтому недостаток в пище холина, метионина и других липотропных веществ (инозит, нуклеиновые кислоты) приводит к развитию алипотропной жировой инфильтрации печени. К такому же результату приводит дефицит эндогенного липотропного фактора – *липокаина*, который образуется в эпителии мелких протоков поджелудочной железы. Липокаин активизирует образование фосфолипидов в печени, окисление в ней жирных кислот и предохраняет печень от ожирения. Недостаточность этого фактора играет важную роль в патогенезе ожирения печени при сахарном диабете.

Нарушение образования холина возможно при дефиците витамина B_{12}, фолиевой и пантотеновой кислоты.

НАРУШЕНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНОГО ЖИРОВОГО ОБМЕНА

Одним из наиболее важных нарушений промежуточного обмена жира является **усиление кетогенеза.** Образующиеся в процессе β-окисления жирных кислот кетоновые тела занимают одно из центральных мест в системе обеспечения организма энергией, конкурируя в этом отношении с глюкозой. При невозможности использовать в качестве источника энергии глюкозу в организме усиливаются липолиз и кетогенез. Такой кетоз может наблюдаться и в физиологических условиях (физическая работа, эмоциональное напряжение, поздние сроки беременности), но тогда он не бывает продолжительным, уровень кетоновых тел в крови не превышает 0,1 мМ, поскольку происходит быстрая утилизация в качестве энергетического сырья (физиологический кетоз). При патологическом кетозе производство кетоновых тел превышает утилизацию. Обычно это бывает при усилении липолиза в жировой ткани, когда печень не использует всех жирных кислот для синтеза триглицеридов и часть их включается в процесс β-окисления и кетогенеза. Таково происхождение кетоза *при голодании, сахарном диабете.* При значительном накоплении кетоновых тел в крови (свыше 0,1, а иногда до 20 мМ) возникает угрожающий жизни метаболический ацидоз (см. «Диабетическая кома»).

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЖИРА В ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Жировая ткань характеризуется интенсивным метаболизмом, обильным кровоснабжением и является своего рода саморегенерирующимся энергетическим аккумулятором. Накопление энергии в виде нейтральных жиров происходит в ней после каждого приема пищи, а мобилизация энергии – в любое время под влиянием импульсов, освобождающих жирные кислоты. Если в течение длительного времени накопление превышает расход энергии – появляется *ожирение*. В жировых клетках функционируют все три метаболических пути: гликолиз, пентозный цикл и цикл Кребса, в них осуществляя.тся синтез жирных кислот, липогенез и липолиз. На рисунке 14.7 показана роль нервной системы и гормонов в депонировании жира и липолизе. *Липолиз* активируется адреналином, кортикотропином и глюкагоном посредством циклической АМФ.

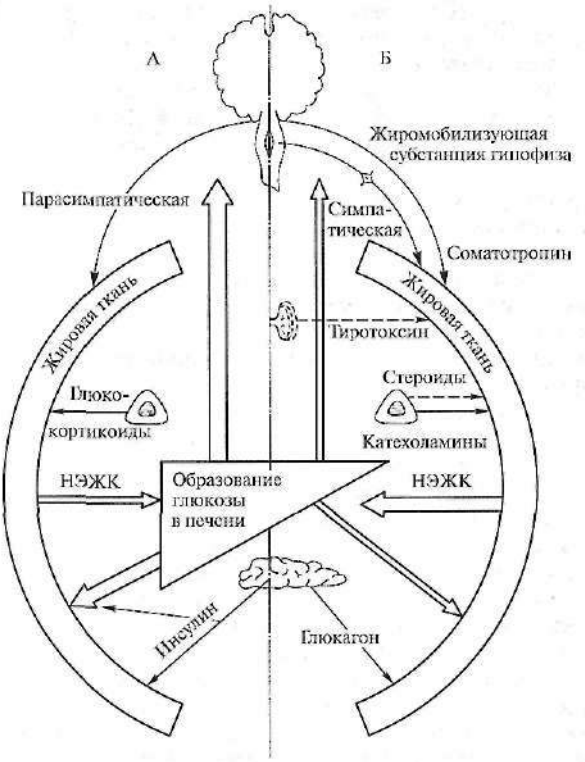


Рис. 14.7. Нейрогуморальная регуляция жирового обмена:
А – факторы, способствующие депонированию жира; Б – факторы, мобилизирующие жир.

активирующей триглицеридную липазу. Из гормональных факторов, обладающих жиромобилизующим эффектом, следует отметить соматотропин, тиротропин и тироксин. Известно, что в период усиленного роста, а также при гипертиреозе наступает значительное похудание. Стимулирующее липолиз действие оказывает также выделенный из аденогипофиза β-липотропин.

Гликокортикоиды способствуют усилению мобилизации жира из жировой ткани и тормозят липогенез. Но это действие в организме может перекрываться другими эффектами данных гормонов: способностью вызывать гипергликемию и стимулировать секрецию инсулина, накопление гликогена в печени, что приводит к торможению мобилизации жира и его отложению в жировой ткани; способностью в больших дозах задерживать жиромобилизующее и стимулирующее окисление жиров действие соматотропина. Этим можно объяснить накопление жира в жировых депо при гипергликокортицизме (болезни и синдроме Иценко–Кушинга). Кроме того, при этом состоянии увеличено образование дигидрокортизона, который стимулирует пентозный цикл и превращение углеводов в жиры (С.М.Лейтес). Кортикотропин, стимулируя секрецию гликокортикоидов, может влиять на жировой обмен в том же направлении, но помимо этого обладает еще и экстраадреналовым жиромобилизующим действием.

Липогенез, т.е. анаболические процессы в адипоцитах, регулируется инсулином. *Инсулин* стимулирует синтез нейтральных жиров из глюкозы и жирных кислот, тормозит липолиз, снижая уровень сахара в крови, повышает аппетит. На рисунке 14.8 показана роль инсулина и адреналина в метаболизме адипоцита и соотношении процессов липогенеза и липолиза.

Гормоны влияют на метаболизм адипоцитов через посредство специфических рецепторов. Дефицит инсулиновых рецепторов может быть причиной резистентности тканей к инсулину и индуцировать гиперинсулинизм. При ожирении наблюдается не только гиперинсулинизм, но и снижение секреции глюкагона, соматотропина, повышение секреции кортизола и снижение реакции жировой ткани на катехоламины.

Роль нервной системы в регуляции жирового обмена подтверждается данными о том, что длительное эмоциональное напряжение приводит к мобилизации жира из жировых депо и похуданию. Такой же эффект наблюдается при раздражении симпатических нервов. Десимпатизация препятствует выходу жира из депо. Раздражение парасимпатических нервов сопровождается отложением жира. Синтез и распад триглицеридов регулируется также уровнем глюкозы в крови. При избытке глюкозы часть НЭЖК, как второй источник энергии, изымается из обращения и откладывается в жировых депо; при дефиците глюкозы из депо мобилизуются жиры. Этот процесс саморегуляции является одним из звеньев в сложной системе регуляции жирового обмена, осуществляемого нервной и эндокринной системами.

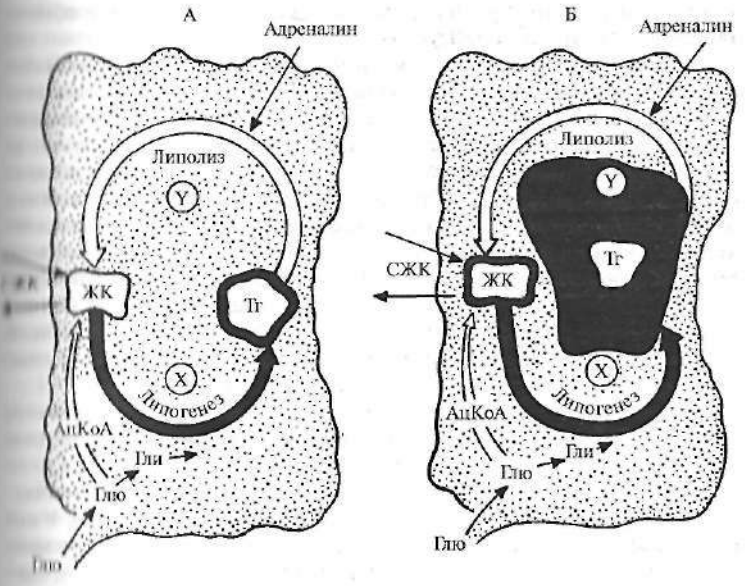


Рис. 14.8. Влияние инсулина и адреналина на липогенез и липолиз в адипоците.

СЖК – свободные жирные кислоты; Жк – жирные кислоты; Тг – триглицериды; Глю – глюкоза; Гли – глицерин; X – липогенез; Y – липолиз; А – в организме здорового человека; Б – при ожирении (по Я.Татонь, 1981).

Ожирение – избыточное отложение жира в жировой ткани. Среди взрослого населения экономически развитых стран у 30–60% масса тела превышает норму на 20% и более. Ожирение чаще встречается у женщин и в возрастных группах старше 50 лет.

Этиология. Ожирение является результатом расстройства гомеостаза энергетического обмена. В его возникновении принимают участие внутренние и внешние факторы, которые меняют поведение человека в отношении питания.

Факторы, регулирующие поведение человека в отношении потребления пищи, определяются генетически-конституциональными особенностями индивидуума, а также влияниями внешней среды. *Среди последних определенную роль играет питание* матери в предродовой период; ребенка – в грудном возрасте и раннем детстве; типы безусловных рефлексов, связанных с питанием; семейные, национальные традиции; уровень материальной обеспеченности и доступность пищи; состояние двигательной активности.

Повышенное потребление пищи является одной из основных причин ожирения. Реже причиной ожирения бывают первичные

нарушения нервно-гормональной регуляции, изменения в обмене адипоцитов или генетические факторы.

По этиологии выделяют ожирение первичное (конституциональное) – 55–65% и вторичное (симптоматическое), оно подразделяется на гормональное (около 20%) и церебральное (16–20%). Несомненна роль наследственности в ожирении. Наследоваться могут структура и функция систем, регулирующих алиментарное поведение, особенности метаболизма адипоцитов и миоцитов. Имеются наблюдения о том, что ожирение развивается в нескольких поколениях одной и той же семьи. Отмечена высокая конкордантность по этому признаку у однояйцовых близнецов. Однако эти данные не являются прямыми доказательствами роли наследственности в ожирении, поскольку здесь нельзя исключить влияние окружающей среды, привычек, касающихся видов пищи, а также образа жизни. Более убедительные данные получены в эксперименте.

Экспериментальное ожирение. Имеется несколько линий мышей, у которых ожирение проявляется как генетически обусловленное нарушение, обычно передающееся аутосомно-рецессивно.

У мышей с наследственным ожирением отмечаются гипергликемия, гиперлипемия, усиление липогенеза, гиперинсулинемия. У них обнаружены повышение чувствительности к гипергликемическому действию гормона роста и глюкагона, устойчивость к инсулину, снижение числа инсулиновых рецепторов в адипоцитах. Ферментативные изменения в гепатоцитах указывают на увеличенное использование фосфатоглицерола для липогенеза. Описан штамм желтых мышей, у которых сопряжены два свойства: желтая окраска шерсти и предрасположение к ожирению. Мыши характеризуются повышенным потреблением углеводов, резистентностью к инсулину при нормальной гликемии. У другой линии мышей ожирение и гипергликемия, появляющиеся на втором месяце жизни, сочетаются с гиперхолестеринемией, повышением чувствительности к действию гормона роста и глюкагона. У этих животных обнаруживаются гипертрофия островков поджелудочной железы и гиперинсулинемия. Описана наследственная форма ожирения у мышей, сочетающаяся с аденомой гипофиза и гипертрофией панкреатических островков.

Нарушение соотношения между приходом и расходом энергии может быть вызвано воздействием на гипоталамические центры, с которыми связано ощущение голода и сытости. Электролитическое разрушение вентромедиальных ядер – «центра сытости», угнетающе действующего на «пищевой центр», у крыс, кошек и обезьян вызывает гиперфагию с последующим развитием гипоталамического ожирения. Такой же эффект вызывает ауротиоглюкоза, избирательно поражающая вентромедиальные ядра. Экспериментальное гипоталамическое ожирение является аналогом диэнцефального ожирения у людей, которое может развиться в результате перенесенного энцефалита, менингита, травмы головного мозга.

Гормональное ожирение в эксперименте развивается после удаления щитовидной железы, а также после введения инсулина с глюкозой. Ожирение после кастрации связано с развивающейся в результате компенсации гормональных нарушений гипертрофией коры надпочечников и гиперинсулинизмом. При этом активируются процессы глюконеогенеза и перехода углеводов в жир. Возможно, такое же происхождение имеет ожирение у женщин в период климакса.

Экзогенное ожирение моделируется ограничением двигательной активности животных и перекармливанием, особенно углеводной пищей.

Патогенез. В развитии ожирения имеют значение три основных патогенетических фактора: повышенное поступление пищи, несоответствующее энергетическим затратам; недостаточная мобилизация жира из депо; избыточное образование жира из углеводов (С.М.Лейтес).

Избыточное потребление пищи, вызванное усилением аппетита, может быть обусловлено повышенной возбудимостью «пищевого центра», расположенного в переднебоковых ядрах задней гипоталамической области.

Изменения, на которые реагирует пищевой центр, могут быть причиной длительного пищевого возбуждения, и вследствие этого – алиментарного ожирения. Так, все состояния, которые стойко понижают уровень глюкозы в крови, например, некоторое повышение функции панкреатических островков, сопровождаются чувством голода, которое обусловливает возможность переедания.

В деятельности пищевого центра имеет также значение сигнализация, поступающая с рецепторов пищевого канала. Определенная степень растяжения желудка тормозит деятельность пищевого центра. При понижении чувствительности нервных окончаний в стенке желудка торможение центра развивается только при чрезмерном растяжении желудка, что также создает предпосылки к перееданию и ожирению.

Нарушение баланса энергии возможно и при переходе от физического труда к образу жизни, не требующему большой физической нагрузки, если прежняя степень возбудимости пищевого центра сохранена. При нормальной функции пищевого центра ожирение может быть связано с нарушением мобилизации жира из жировых депо в качестве источника энергии.

Как было сказано выше, регуляция процесса мобилизации и отложения жира осуществляется нервной и эндокринной системами. Так, снижение тонуса симпатической нервной системы может вызвать задержку мобилизации и выхода жира из жировой ткани. У кошек при односторонней перерезке чревного нерва в случае голодания количество жира в околопочечной клетчатке больше на денервированной стороне.

При болезни Барракера–Симонса – прогрессивной липодистрофии, связанной с поражением центров промежуточного, спинного мозга и узлов симпатического ствола, – наблюдается исчезновение

жира из жировой ткани на голове и грудной клетке с одновременным отложением его в нижней половине тела.

Нарушение мобилизующего жир влияния гормонов наблюдается при патологии гипофиза, щитовидной железы, надпочечников и половых желез.

У людей может наблюдаться ожирение, характеризующееся гиперинсулинизмом, резистентностью к инсулину и гипергликемией. Считают, что основные повреждения при этом находятся на уровне клеток-мишеней. Они связаны с уменьшением числа рецепторов для инсулина, обусловливающим резистентность к инсулину и компенсаторный гиперинсулинизм.

В настоящее время в патогенезе ожирения учитываются особенности и самой жировой ткани, число и величина жировых клеток – адипоцитов. *Количество жировых клеток* – фактор, генетически обусловленный, а величина их зависит от возраста, пола, воздействия регуляторных и метаболических факторов. Число жировых клеток относительно постоянно и с возрастом не меняется. У женщин они больше, чем у мужчин. У молодых людей число жировых клеток составляет $3 \cdot 10^{10}$, содержание жира в адипоците – 0,6 мкг; общее количество жира в организме – примерно 18 кг. У лиц с небольшой физической активностью и ожирением эти величины соответственно составляют: $4{,}6 \cdot 10^{10}$; 1,1 мкг и 50 мг. Встречаются случаи ожирения, когда общее количество жира составляет более 70 кг, при нормальном числе адипоцитов, однако масса одной клетки равна 1,6 мкг. В других случаях масса адипоцитов остается нормальной, а их число достигает $9 \cdot 10^{10}$. Общее количество жира может составлять 100 кг и более.

Патогенетическая классификация ожирения, основанная на критерии величины и количества адипоцитов, выделяет два типа ожирения: *гипертрофическое* и *гиперпластическое*.

Гипертрофическое ожирение зависит от количества жира в каждом адипоците, что взаимосвязано с повышенной концентрацией инсулина, гиперлипемией, снижением толерантности к глюкозе. Нередко эта форма ожирения осложняется развитием в молодом возрасте атеросклероза и диабета.

Гиперпластическое ожирение связано с увеличением количества адипоцитов, которое зависит от генетических факторов или влияний, регулирующих морфогенез жировой ткани в эмбриональном периоде и раннем детстве.

Ожирение неблагоприятно отражается на жизнедеятельности организма. В молодом возрасте, когда адаптационные возможности выражены лучше, отрицательное действие ожирения проявляется в меньшей степени, а с возрастом количество осложнений, связанных с ожирением, увеличивается. Смертность у страдающих ожирением в возрасте 20–24 лет на 3% выше, чем у лиц с нормальной массой тела, у лиц в возрасте 40–55 лет она выше на 50%.

В связи с отложением большого количества жира и увеличением нагрузки на большинство жизненно важных органов далеко зашед-

ное ожирение вызывает ряд функциональных изменений в них, *а также нарушения метаболизма. Прежде всего нарушается обмен* в жировой ткани, где повышается скорость синтеза триглицеридов и липопротеинов, нарушается способность к мобилизации жировых резервов, наблюдаются гиперлипемия, повышение уровня свободных жирных кислот, гиперхолестеринемия.

Нарушения в углеводном обмене выражаются в ограничении обмена глюкозы, повышении содержания гликогена в печени. В мышечной ткани нарушается утилизация глюкозы, несмотря на гиперинсулинизм. Дыхательный коэффициент, равный 0,7—0,74, свидетельствует о том, что в качестве источника энергии используются в основном жирные кислоты.

Отложение жира в миокарде значительно снижает сократительную функцию сердца. Ожирение зачастую сопровождается атеросклерозом, повышением артериального давления, свертываемости крови, развитием тромбоза. При этом ухудшается легочная вентиляция, уменьшается жизненная емкость легких, появляется склонность к застою крови и развитию в дыхательных путях хронического воспаления. Одышка возникает даже при небольшой физической нагрузке. Появляется циркуляторная и дыхательная гипоксия.

Сочетание ожирения с сахарным диабетом возникает в случае инсулинрезистентности, связанной с уменьшением числа рецепторов к инсулину на поверхности жировых клеток. Компенсаторная гипертрофия и гиперплазия панкреатических островков, обеспечивая повышенную секрецию инсулина (гиперинсулинизм) для преодоления *резистентности, со временем сменяется истощением.* В этом случае полагают, что ожирение является этиологическим фактором сахарного диабета.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ЖИРОВОГО ОБМЕНА

Известно несколько наследственных нарушений жирового, липоидного обменов, которые связаны между собой. К редко встречающимся относится эссенциальная гиперлипемия.

Она обусловлена гиперлипопротеинемией III типа, которая характеризуется наличием в плазме ненормальных липопротеинов очень низкой плотности, содержащих особенно в большом количестве триглицериды. Предполагается, что генетический дефект приводит к блокаде поздних стадий катаболизма липопротеидов очень низкой плотности. Наследуется как признак неполной доминантности, сочетается с ожирением.

Гиперлипопротеинемия IV типа, или семейная гипербеталипопротеинемия. Повышенное количество триглицеридов синтезируется в печени, эритроцитах. При этом отчетливо проявляется индукция синтеза жиров углеводами и тоже сопровождается ожирением.

Среди наследственно обусловленных нарушений обмена холестерина наиболее распространенной является семейная гиперхолестеринемия. Она проявляется в виде ксантоматоза, атероматоза

и развитием в молодом возрасте ишемической болезни сердца. В плазме крови повышается концентрация липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Наследование болезни аутосомно-доминантное; гомозиготы поражаются более тяжело, нередко инфаркт миокарда возникает в детском возрасте; генетический дефект — отсутствие на клеточных мембранах рецепторов для ЛПНП. Функция рецептора состоит в связывании ЛПНП и введении их в клетку, где они распадаются с освобождением свободного холестерина. Эта аномалия обмена предрасполагает к ишемической болезни сердца. Первые приступы стенокардии в большинстве случаев развиваются до 30-летнего возраста, ишемическая болезнь — к 50 годам, и половина страдающих этой болезнью умирают в возрасте до 60 лет.

Липидозы относятся к болезням накопления, обусловленным дефектами специфических лизосомальных гидролаз.

Болезнь Вольмана — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, которое в первые недели жизни проявляется рвотой, диареей со стеатореей, гепатоспленомегалией и двусторонним кальцинозом надпочечников. Дети умирают в возрасте до 6 мес. Генетический дефект — отсутствие кислой липазы лизосом, обусловливающее накопление эфиров холестерина в лизосомах печени, селезенки, надпочечников, гемопоэтической системы и тонких кишок.

Болезнь Крисчена—Шюллера характеризуется отложением в клетках грануляционной ткани, разрастающейся в костях и большинстве внутренних органов, холестерина и его эфиров. Характерны при этом деструктивные изменения в костях.

При некоторых патологических состояниях наблюдается избыточное отложение в тканях фосфолипидов. Все они наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Так, при болезни *Гоше* в связи с отсутствием гликопереброзидазы цереброзиды откладываются в макрофагальных клетках селезенки, печени, лимфатических узлов и костного мозга. Ведущими симптомами заболевания являются спленомегалия, увеличение печени, а также изменения в костях, проявляющиеся в виде остеопороза.

При болезни Ниманна—Пика наблюдается отложение фосфатида сфингомиелина в клетках различных органов. Генетический дефект — дефицит сфингомиелиназы. Болезнь проявляется резким увеличением печени и селезенки, замедлением психического развития ребенка, появлением слепоты и глухоты. Чаще всего дети погибают в возрасте до 2 лет.

Амавротическая семейная идиотия является результатом отложения ганглиозидов в клетках нервной системы, что сопровождается атрофией зрительных нервов, а также слабоумием.

НАРУШЕНИЯ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА

Поскольку белки занимают центральное положение в осуществлении процессов жизнедеятельности организма, то и нарушения обмена белков в различных вариантах являются компонентами патоге-

ся всех без исключения патологических процессов. Для получения полного представления о нарушениях белкового обмена исходят из понятия об азотистом равновесии. У нормального взрослого человека количество азотистых веществ, выводимых из организма, равняется тому, которое он получает с пищей. В растущем организме, при беременности, введении или избыточной выработке гормонов анаболического действия, откармливании после истощающих заболеваний азота выводится меньше, чем поступает, т.е. анаболические процессы преобладают над катаболическими (положительный азотистый баланс). Отрицательный азотистый баланс имеет место при потере белков или большом расходе их организмом. Это может быть при голодании, потере белков через почки (протеинурия), кожу (ожоги), кишки (понос), при тиреотоксикозе, инфекционной лихорадке.

Нарушения белкового обмена возможны на всех этапах, начиная с всасывания и кончая выведением из организма конечных продуктов обмена. В такой последовательности эти нарушения будут рассмотрены ниже.

НАРУШЕНИЯ ВСАСЫВАНИЯ И СИНТЕЗА БЕЛКОВ

Поскольку в организме практически нет депо белков, а источником аминокислот для их синтеза служат в основном компоненты пищи, то, естественно, при нарушении переваривания и всасывания белков развивается алиментарная белковая недостаточность. Наблюдается она при воспалительных и дистрофических изменениях различных отделов кишок, сопровождающихся нарушением их секреторной и моторной функций, при голодании, несбалансированном по аминокислотному составу пищи.

Однако для нормального синтеза белков необходимо не только достаточное количество аминокислот, но и правильное и активное функционирование системы этого синтеза и кодирующих его генетических структур. Нарушение продукции белка может быть приобретенным и наследственным. Оно выражается в изменении количества синтезированных молекул или появлении молекул с измененной структурой.

Увеличение или уменьшение количества синтезируемого белка чаще всего связано с изменением регуляторных влияний со стороны ряда гормонов, нервов и иммунной системы. Кроме того, к нарушению протеосинтеза могут приводить конденсация хроматина при различных патологических процессах в клетках, нерегулируемая скорость списывания матричной РНК при нарушении функционирования гена – регулятора или оператора (в опухолевых клетках), а также дефекты в структуре рибосом, возникающие, например, под влиянием стрептомицина.

Синтез белков с измененной структурой обычно бывает следствием ошибок в геноме. Это может проявляться нарушением аминокислотного состава белковой молекулы (например, молекула ге-

моглобина при серповидно-клеточной анемии), укорочением молекул (когда транскрипция информации с ДНК-матрицы идет только до дефекта в ней), а также синтезом аномально длинных белков, если мутация произошла в «стоп-сигнале» гена и терминирующий кодон исчез. Примером этого может служить появление удлиненных альфа-цепей гемоглобина. Продукция белков с измененной структурой может быть также следствием нарушения одного из звеньев белоксинтезирующей системы — аппарата трансляции либо посттрансляционной модификации молекул. С увеличением частоты ошибок трансляции в процессе жизни связывают старение организма.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ

Нарушение трансаминирования и окислительного дезаминирования. Процессы трансаминирования и дезаминирования имеют универсальное значение для всех живых организмов и всех аминокислот: трансаминирование приводит к образованию аминокислот, дезаминирование — к их разрушению.

Сущность реакции трансаминирования заключается в обратимом переносе аминогруппы от аминокислоты на α-кетокислоту без промежуточного образования свободного аммиака. Реакция катализируется специфическими ферментами: аминотрансферазами или трансаминазами, кофакторами которых являются фосфорилированные формы пиридоксина (пиридоксальфосфат и пиридоксаминофосфат).

Нарушения реакции трансаминирования могут возникать по нескольким причинам: это прежде всего недостаточность пиридоксина (беременность, подавление сульфаниламидными препаратами кишечной флоры, частично синтезирующей витамин, торможение синтеза пиридоксальфосфата во время лечения фтивазидом). Снижение активности трансаминаз происходит также при ограничении синтеза белков (голодание, тяжелые заболевания печени). Если в отдельных органах возникает некроз (инфаркт миокарда или легкого, панкреатит, гепатит и др.), то вследствие разрушения клеток тканевые трансаминазы поступают в кровь и повышение их активности в крови при данной патологии является одним из диагностических тестов. В изменении скорости трансаминирования существенная роль принадлежит нарушению соотношения между субстратами реакции, а также гормонам, особенно гликокортикоидам и гормону щитовидной железы, оказывающим стимулирующее влияние на этот процесс.

Угнетение окислительного дезаминирования, приводящее к накоплению неиспользованных аминокислот, может вызвать повышение концентрации аминокислот в крови — *гипераминоацидемию*. Следствием этого являются усиленная экскреция аминокислот почками (*аминоацидурия*) и изменение соотношения отдельных амино-

кислот в крови, создающие неблагоприятные условия для синтеза белковых структур. Нарушение дезаминирования возникает при недостатке компонентов, прямо или косвенно участвующих в этой реакции (недостаток пиридоксина, рибофлавина, никотиновой кислоты; гипоксия; белковая недостаточность при голодании).

Нарушения декарбоксилирования. Являясь очень важным, хотя и не универсальным, направлением белкового обмена, декарбоксилирование протекает с образованием CO_2 и биогенных аминов. Декарбоксилированию подвергаются только некоторые аминокислоты: гистидин – с образованием гистамина, тирозин – тирамина, глутаминовая кислота – *γ-аминомасляной кислоты*, 5-гидрокситриптофан – *серотонина*, производные тирозина (3,4-диоксифенилаланин) и цистина (l-цистеиновая кислота) – соответственно 3,4-диоксифенилэтиламина (*дофамин*) и *таурина*.

Биогенные амины, как известно, обладают специфической биологической активностью, и увеличение их количества может вызвать ряд патологических явлений в организме. Причиной такого увеличения может быть не только усиление декарбоксилирования соответствующих аминокислот, но и угнетение окисления аминов и нарушение их связывания белками. Так, например, при гипоксических состояниях, ишемии и деструкции тканей (травмы, облучение и др.) ослабляются окислительные процессы, что способствует усилению декарбоксилирования. Появление большого количества биогенных аминов в тканях (особенно гистамина и серотонина) может вызвать значительное нарушение местного кровообращения, повышение проницаемости сосудов и повреждение нервного аппарата.

Наследственные нарушения обмена некоторых аминокислот. Прохождение аминокислот через определенные метаболические пути детерминируется наличием и активностью соответствующих ферментов. Наследственное нарушение синтеза ферментов приводит к тому, что соответствующая аминокислота не включается в метаболизм, а накапливается в организме и появляется в биологических средах: моче, кале, поте, цереброспинальной жидкости. Клиническая картина такого заболевания определяется, во-первых, появлением слишком большого количества вещества, которое должно было метаболизироваться при участии заблокированного фермента, а во-вторых, дефицитом вещества, которое должно было образоваться.

Таких генетически обусловленных нарушений обмена аминокислот известно довольно много; все они наследуются рецессивно. Некоторые из них представлены в таблице 4.

Нарушения обмена фенилаланина. Фенилаланин в норме необратимо окисляется в тирозин. Если же в печени нарушается синтез необходимого для этого фермента фенилаланингидроксилазы (см. рис. 14,9, а), то окисление фенилаланина идет по пути образования фенилпировиноградной и фенилмолочной кислот – развивается *фенилкетонурия*. Однако этот путь обладает малой пропускной

Таблица 1

Наследственные нарушения аминокислот, связанные с отсутствием или низкой активностью ферментов

Аминокислота	Фермент	Клиническое проявление
Фенилаланин	Фенилаланингидроксилаза	Фенилкетонурия Фенилпировиноградная олигофрения
Тирозин	Оксидаза п-гидроксифенилпировиноградной кислоты	Алкаптонурия
	Оксидаза гомогентизиновой кислоты	Тирозиноз
	Тирозиназа	Альбинизм
Аргинин	Ксантиноксидаза	Ксантинурия
	Аргининсукциназа	Аргининсукцинатурия

способностью, и поэтому фенилаланин накапливается в большом количестве в крови, тканях и цереброспинальной жидкости, что в первые же месяцы жизни ведет к тяжелому поражению центральной нервной системы и неизлечимому слабоумию. Из-за недостаточного синтеза тирозина снижается образование меланина, что обусловливает посветление кожи и волос. Кроме того, при увеличенной выработке фенилпировиноградной кислоты тормозится активность фермента (дофамингидроксилазы), необходимого для образования катехоламинов (адреналина, норадреналина). Поэтому тяжесть наследственного заболевания определяется комплексом всех этих нарушений.

Установить болезнь можно с помощью следующей пробы: при добавлении к свежей моче нескольких капель 5% раствора трихлоруксусного железа появляется оливково-зеленая окраска. Больные погибают в детстве, если не проводится специальное лечение, которое заключается в постоянном, но осторожном (контроль за аминокислотным составом крови) ограничении поступления фенилаланина с пищей.

Нарушения обмена тирозина. Обмен тирозина осуществляется несколькими путями. При недостаточном превращении образовавшейся из тирозина парагидроксифенилпировиноградной кислоты в гомогентизиновую (рис. 14.9, б) первая, а также тирозин выделяются с мочой. Это нарушение носит название *тирозиноза*. Если же задержка окисления тирозина происходит в момент превращения гомогентизиновой кислоты в малеилацетоуксусную (рис. 14.9, в), развивается *алкаптонурия*. Фермент, окисляющий гомогентизиновую кислоту (оксидаза гомогентизиновой кислоты), образуется в печени. В норме он настолько быстро разрывает ее гидрохиноновое кольцо, что кислота «не успевает» появиться в крови, а если и появ-

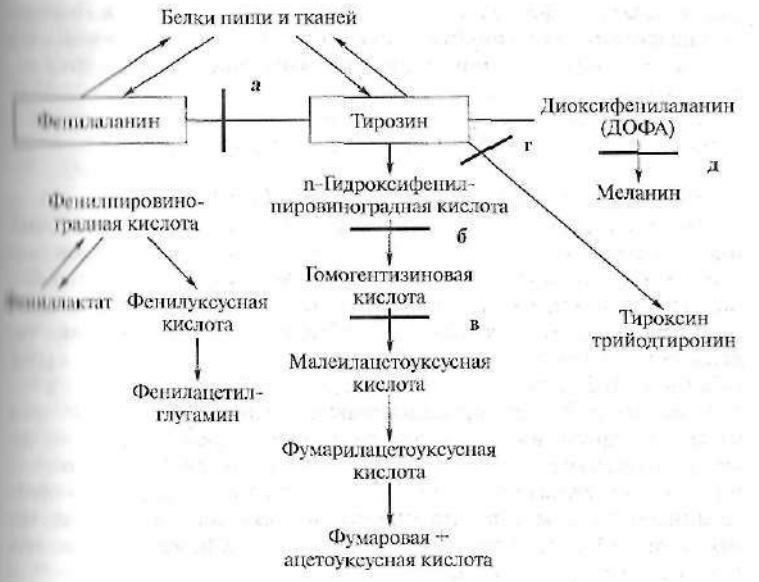


Рис. 14.9. Блокада путей метаболизма фенилаланина и тирозина.

ается, то быстро выводится почками. При наследственном дефекте этого фермента гомогентизиновая кислота в большом количестве обнаруживается в крови и моче. Моча при стоянии на воздухе, а также при добавлении к ней щелочи становится черной. Это объясняется окислением гомогентизиновой кислоты кислородом воздуха и образованием в ней алкаптона («захватывающий щелочь»). Гомогентизиновая кислота из крови проникает в ткани – хрящевую, сухожилия, связки, внутренний слой стенки аорты, вследствие чего появляются темные пятна в области ушей, носа, щек, на склерах. Иногда развиваются тяжелые изменения в суставах.

Тирозин, кроме того, является исходным продуктом для образования красящего вещества кожи и волос – меланина. Если превращение тирозина в меланин уменьшено из-за наследственной недостаточности тирозиназы (рис. 14.9, д), возникает альбинизм.

Наконец, тирозин является предшественником тироксина. При недостаточном синтезе фермента, катализирующего процесс йодирования тирозина свободным йодом (рис. 14.9, г), нарушается образование гормонов щитовидной железы.

Нарушения обмена триптофана. Основной путь метаболизма триптофана приводит к синтезу амида никотиновой кислоты, который играет очень важную роль в жизнедеятельности организма, являясь простетической группой ряда окислительных ферментов – никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и его восстановленной

формы никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ). Поэтому при недостаточности никотиновой кислоты и ее амида нарушаются многие обменные реакции, а при значительном дефиците этих веществ развивается *пеллагра*.

Нарушение обмена триптофана может проявиться также в изменении количества образующегося из него серотонина.

НАРУШЕНИЯ КОНЕЧНЫХ ЭТАПОВ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА

Патофизиология конечных этапов белкового обмена включает в себя патологию процессов образования азотистых продуктов (мочевина, аммиак, мочевая кислота) и выведения их из организма. Основным показателем нарушения образования и выделения мочевины и других азотистых продуктов обмена является изменение содержания и состава остаточного (небелкового) азота в крови (норма – 20–30 мг%). *Остаточный азот* на 50% состоит из азота мочевины, около 25% его приходится на долю аминокислот, остальная часть – на другие азотистые продукты. Немочевинная часть его получила название резидуального азота. Увеличение остаточного азота в крови – **гиперазотемия** – может быть следствием нарушения образования мочевины в печени (продукционная, или печеночная, гиперазотемия) и выделительной функции почек (ретенционная, или почечная, гиперазотемия).

Нарушения образования мочевины наблюдаются при ряде заболеваний (дистрофические изменения в печени, гипоксия), а также могут быть наследственно обусловленным дефектом. Наследственные нарушения мочевинообразования проявляются при недостаточном синтезе аргининсукцинатлиазы (аргининсукцинатурия), карбамоилфосфатсинтетазы и орнитинкарбамоилтрансферазы (аммониемия) и аргининсукцинатсинтетазы (цитруллинурия).

Наиболее частым следствием нарушения синтеза мочевины является накопление аммиака в крови. Количество его может увеличиваться при резко выраженном нарушении выделительной функции почек. Токсическое действие аммиака обусловлено прежде всего его влиянием на центральную нервную систему. Оно может быть прямым и опосредованным. Последнее заключается в усиленном обезвреживании аммиака вследствие связывания его глутаминовой кислотой. Выключение вследствие этого глутаминовой кислоты из обмена проявляется ускорением переаминирования аминокислот с α-кетоглутаровой кислотой, которая тем самым отвлекается от участия в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса). Торможение цикла Кребса приводит к задержке утилизации ацетил-СоА, который, превращаясь в кетоновые тела, способствует развитию *коматозного состояния*.

Нарушения образования и выделения мочевой кислоты. Мочевая кислота – это конечный продукт обмена пуриновых оснований, входящих в структуру нуклеиновых кислот. Нарушения образования и выделения мочевой кислоты могут наблюдаться при заболеваниях

почек, при лейкозах. Однако наиболее ярко эти нарушения проявляются при подагре.

Подагра была известна еще в древнем мире и описана Гиппократом. Изучение заболевания началось в 1860 г., когда Гаррод, сам страдавший подагрой, дал ее классическое описание и обнаружил в крови у больных увеличение содержания мочевой кислоты (гиперурикемия). К подагре существует предрасположение в виде доминантно наследуемого повышения уровня мочевой кислоты в крови и, возможно, изменения факторов, поддерживающих мочевую кислоту в растворенном состоянии. Факторами риска возникновения подагры могут быть избыточное поступление пуринов в организм (употребление в пищу большого количества мяса, особенно с вином и пивом); избыточное поступление в организм молибдена, который входит в состав ксантиноксидазы, переводящей ксантин в гипоксантин, который затем превращается в мочевую кислоту; пол (чаще болеют мужчины); пожилой возраст, для которого характерна возрастная гиперурикемия.

Механизм повышения уровня мочевой кислоты в крови у больных не совсем ясен. Определенная роль в этом отводится как нарушению выделения мочекислых соединений почками, так и усиленному образованию их из глицерина и других предшественников. Гиперурикемия может сопровождаться отложением солей мочевой кислоты в суставах и хрящах, где в силу слабого кровоснабжения всегда имеется тенденция к закислению среды, что способствует выпадению солей в осадок (особенно при дефекте факторов, поддерживающих их в растворенном состоянии). Отложение солей вызывает острое подагрическое воспаление, сопровождающееся болью, лихорадкой, а также аллергическими проявлениями и заканчивающееся образованием подагрических узлов и деформацией суставов.

НАРУШЕНИЯ БЕЛКОВОГО СОСТАВА КРОВИ

Изменения в количественном и качественном соотношении белков крови наблюдаются почти при всех патологических состояниях, которые поражают организм в целом, а также при врожденных аномалиях синтеза белков. Нарушение содержания белков плазмы крови может выражаться изменением общего количества белков (гипопротеинемия, гиперпротеинемия) или соотношения между отдельными белковыми фракциями (диспротеинемия) при нормальном общем содержании белков.

Гипопротеинемия возникает главным образом за счет снижения количества альбуминов и может быть приобретенной (при голодании, заболеваниях печени, нарушении всасывания белков) и наследственной. К гипопротеинемии может привести также выход белков из кровеносного русла (кровопотеря, плазмопотеря, экссудация, транссудация) и потеря белков с мочой (протеинурия).

Гиперпротеинемия чаще бывает относительной (сгущение крови). Абсолютная гиперпротеинемия обычно связана с гиперглобулинемией,

как правило, с увеличением уровня γ-глобулинов (как компенсаторная реакция при пониженном содержании альбуминов в крови усилении синтеза антител).

Диспротеинемии имеют как приобретенный, так и наследственный характер. Условно они делятся на дисглобулинемии, дисгаммаглобулинемии и дисиммуноглобулинемии. При последних белковый состав крови является лишь отражением общей перестройки в иммунной системе, включающей и клеточную реакцию.

Примерами наиболее часто встречающихся диспротеинемий могут служить увеличение содержания α_2-глобулинов, уменьшение α- и β-липопротеидов при нарушениях функций печени, изменение количества и структуры фибриногена. Последнее имеет большое практическое значение.

Изменения γ-глобулинов могут быть количественными и качественными. Количественно измененные γ-глобулины называются *парапротеинами*. Они относятся к иммуноглобулинам и являются обычно продуктами единичных клонов антителопродуцирующих клеток. Увеличение их количества в крови называется моноклональными гипергаммаглобулинемиями и наблюдается обычно при пролиферации соответствующих клонов, чаще всего обусловленной опухолевой природой патологического процесса (миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема). Разновидностью парапротеинов являются также *криоглобулины* – патологические протеины с особенностями иммуноглобулинов, которые преципитируют при охлаждении.

НАРУШЕНИЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Постоянство pH внутренней среды является необходимым условием существования высших организмов. Оно обеспечивается определенным соотношением кислот и оснований (кислотно-основное состояние – КОС) в биологических средах, при нарушении которого (выход pH за пределы 6,8–7,8) организм погибает. Нарушения КОС наблюдаются при многих заболеваниях, отягощают их течение и подлежат коррекции (рис. 14.10). В зависимости от направления сдвига pH (водородного показателя) крови, нарушения кислотно-основного состояния подразделяются на ацидоз и алкалоз. Если pH крови не выходит за пределы нормы (7,35–7,45), ацидоз или алкалоз называется компенсированным. Если же регуляторные механизмы недостаточны и отклонения pH становятся выраженными, то такие состояния называются декомпенсированными.

По механизму развития ацидоз или алкалоз бывает *газовым* (респираторным), развивающимся при нарушении обмена и транспорта CO_2, и *негазовым* (метаболическим), который возникает при накоплении в организме нелетучих продуктов кислого и основного характера.

Устранение сдвига pH в организме осуществляется с помощью физико-химических и физиологических механизмов регуляции. Первыми, наряду с разведением кислот и оснований внеклеточной жидкостью, включаются

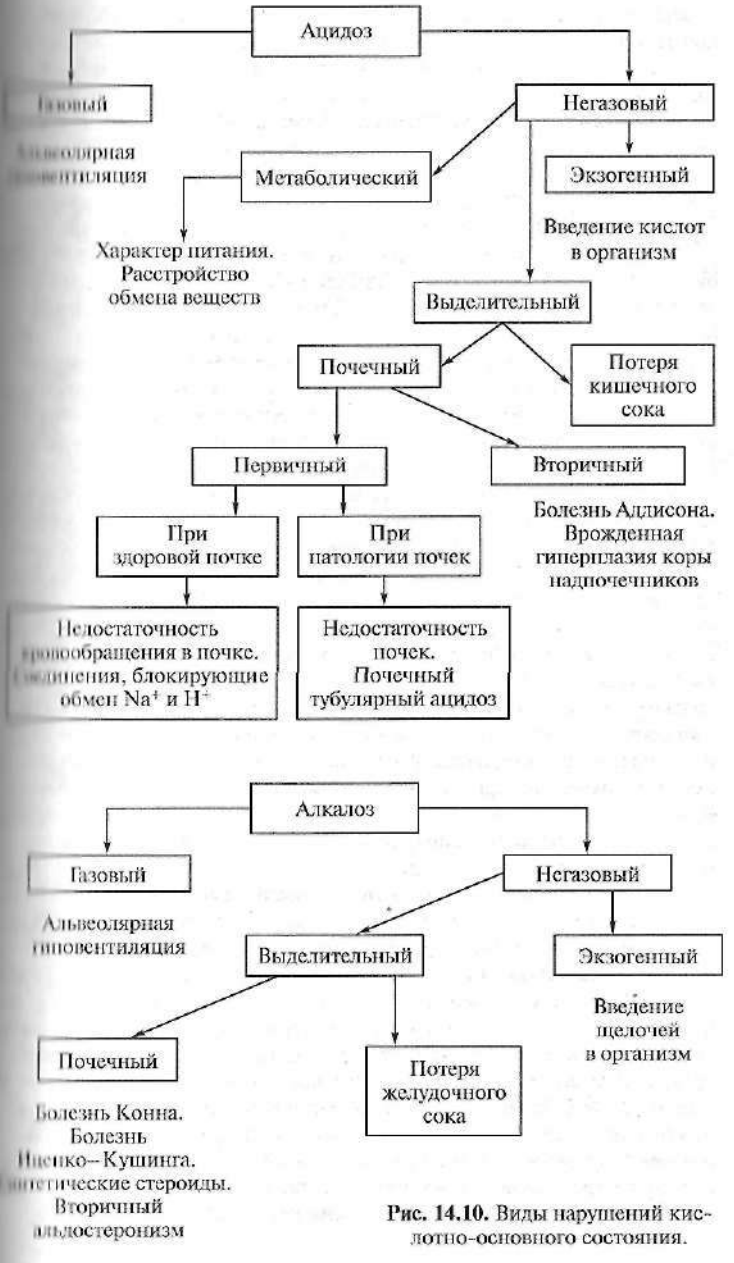


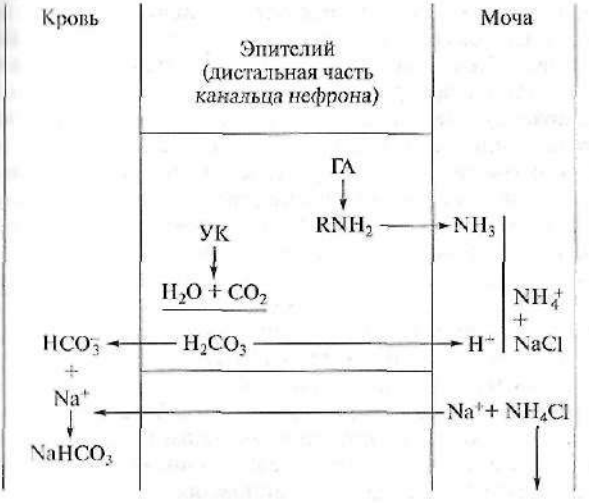
Рис. 14.10. Виды нарушений кислотно-основного состояния.

буферные системы крови. Биологический буфер состоит из кислоты (донор H^+) и основного (акцептор H^+) компонентов, соотношение между которыми при нормальном pH является величиной постоянной. Исходя из этого, соляная кислота, например, является более сильной, чем угольная, а ион Cl^- по сравнению с HCO_3^- обладает менее выраженными основными свойствами, так как слабее удерживает возле себя ионы водорода.

Основными буферами организма являются четыре: гидрокарбонатный $H_2CO_3/NHCO_3 = 1/19$, который действует в основном в крови; фосфатный $NaH_2PO_4/Na_2HPO_4 = 1/4$ – в почках и других тканях; белковый (NH – R – COOH) и гемоглобиновый HbO_2^-/Hb. В зависимости от того, где функционирует буфер – в жидкой среде или клетках, в состав его компонентов будет соответственно входить Na или K. Гидрокарбонатный буфер не обладает большой емкостью, однако является самым лабильным из буферов. Поэтому определение его компонентов в качестве индикаторов КОС (напряжение CO_2 в крови, отражающее концентрацию угольной кислоты, и содержание гидрокарбоната) имеет большое диагностическое значение. Буферные свойства белков связаны с их амфолитностью. В щелочной среде белки функционируют как кислоты, отдавая (взамен на Na^+ и K^+) ионы водорода от своих карбоксильных групп. В кислой среде, выполняя роль оснований, они работают наоборот; ионы водорода при этом могут также связываться группой NH_2, превращая ее в NH_3^+. Самым емким буфером является гемоглобиновый. На его долю приходится до 75% всей буферной емкости крови. Гемоглобин, как известно, является белком – амфолитом, буферные свойства которого в основном связаны с существованием двух его форм: окисленной и восстановленной. В окисленной форме гемоглобин проявляет свои кислотные свойства (т.е. способность диссоциировать с отдачей H^+-ионов) и в 70–80 раз сильнее, чем восстановленный. Вместо отданных ионов водорода он связывает соответственно больше, чем восстановленный, ионов калия из КНСО$_3$, находящегося в эритроцитах. Восстановленный Hb, выполняющий роль основания, наоборот, присоединяет ионы водорода и отдает ионы калия. Кроме того, 10–15% углекислого газа из тканей гемоглобин транспортирует в виде нестойкого соединения карбогемоглобина. При необходимости этот процент может увеличиваться до 30.

Главные клеточные буферы – это белковый и фосфатный. Буферная система способна нейтрализовать избыток как кислот, так и оснований в организме, переводя их в форму, удобную для выведения. Так как продукты этих реакций тоже являются кислотами и основаниями, хотя и более слабыми, сдвиг pH только смягчается, но не ликвидируется. Полная нормализация кислотно-основного состояния происходит только с помощью физиологических механизмов компенсации, которые выводят кислоты и основания из организма и восстанавливают нормальное соотношение компонентов буферных систем. Это происходит в основном вследствие быстрого включения дыхательного механизма (обеспечивается выделение летучих продуктов) и почек (выводятся нелетучие вещества). Значительно меньшую роль в этом играют желудок, кишки, кожа. Участие легких в восстановлении pH выражается в изменении их вентиляции, интенсивность которой регулируется pCO_2 и pH крови.

ки осуществляют регуляцию содержания кислот и оснований в орга- помощью трех основных процессов:
Ацидогенез (секреция H^+-ионов эпителием канальцев нефрона и вы- их с мочой путем преобразования основных фосфатов в кислые, экскреция слабых органических кислот). Секреция H^+-ионов обес- ется сложной работой эпителия канальцев нефрона, где постоянно ием угольной карбоангидразы из CO_2 и воды происходит образование ой кислоты, которая затем диссоциирует на ионы водорода, активно рируемые в просвет канальцев, и анионы HCO_3^-. Интенсивность ии H^+-ионов зависит от количества CO_2 в клетках, а следовательно,) в крови. Для предотвращения значительного снижения pH мочи (ни- наступает гибель эпителия почечных канальцев) свободные H^+-ионы связываются. Если связывание происходит с помощью Na_2HPO_4 (ос- компонента фосфатного буфера), то превращение его в NaH_2PO_4 ет некоторое подкисление мочи, но в меньшей степени, чем свобод- оны водорода. Освобожденные при этом катионы натрия реаб- уются и уходят в кровь в составе $NaHCO_3$. Количество кислого фосфа- слабых органических кислот (кетоновые тела, молочная, лимонная е кислоты) определяет титрационную кислотность мочи.
Аммониогенез. Усиление аммониогенеза наблюдается при значитель- жении pH мочи. Этот процесс заключается в образовании аммиака мина и других аминокислот в эпителии канальцев нефрона и после- связывании им H^+-ионов (рис. 14.11). Образовавшийся ион аммо- *ирует с анионом сильной кислоты (обычно с хлором). Аммиачная* H_4Cl выводится с мочой, не снижая значение ее pH. Аммонийный



14.11. Роль почек в поддержании кислотно-основного равновесия при ацидозе.

катион способен замещать значительное количество катионов натрия в моче, которые реабсорбируются в кровь взамен на секретируемые ионы водорода, и это является одним из путей сохранения гидрокарбоната в организме.

3. Реабсорбция гидрокарбоната. Фильтрующийся в нефроне гидрокарбонат обычно не появляется во вторичной моче. Проходя через канальцы, он отдает катион натрия взамен на секретируемые ионы водорода и превращается в угольную кислоту, расщепляющуюся до CO_2 и воды. Моча при этом не меняет своей реакции. Источником образования H_2CO_3, отдающей H^+-ионы в обмен на Na, является CO_2 крови в случае повышения его напряжения и CO_2, диффундирующий из мочи. Оставшийся в клетках после отщепления ионов водорода HCO_3^- присоединяет реабсорбированный Na^+ и в виде $NaHCO_3$ восполняет количество гидрокарбоната крови, ушедшего в мочу при фильтрации. Как видно, при реабсорбции гидрокарбоната анион HCO_3^- не транспортируется, а обратно в кровь поступает только Na^+.

Современные научные представления о регуляции pH жидкостей организма основываются главным образом на результатах исследования крови и плазмы. О концентрации H^+-ионов внутри клеток сведений недостаточно из-за отсутствия совершенных методов ее определения. Известно, что активная реакция внутриклеточной жидкости менее щелочная (pH 6,9), чем внеклеточной. При патологических состояниях может изменяться величина pH внутри клетки и вне ее, причем изменения эти нередко бывают различными.

Ацидоз. *Газовый ацидоз* развивается при избытке в организме угольной кислоты вследствие нарушения ее выведения легкими. Причиной этого чаще всего является снижение альвеолярной вентиляции при заболеваниях легких или угнетении дыхательного центра наркотическими, барбитуратами. Кроме того, газовый ацидоз возникает при вдыхании газовых смесей с высоким содержанием CO_2. Избыток CO_2 в крови обусловливает повышение концентрации H_2CO_3, которая образуется в эритроцитах. Соотношение $H_2CO_3/NaHCO_3$ становится более 1/19. Компенсация в данном случаебудет заключаться в восстановлении этого соотношения вследствие уменьшения содержания угольной кислоты и увеличения содержания гидрокарбонатов. Решающая роль в компенсации газового ацидоза принадлежит гемоглобиновому (в меньшей степени белковому) буферу и почкам.

Избыток H^+-ионов, образующихся при диссоциации угольной кислоты, в значительной степени удерживается в эритроцитах восстановленным гемоглобином, выполняющим роль основания. Освободившийся анион HCO_3^- частично связывается с K^+ гемоглобина, а в основном, отчасти в обмен на Cl^-, поступает в плазму, где соединяется с ионами натрия (из NaCl, белков и фосфатов). В результате этого повышается содержание гидрокарбоната. Некоторое количество ионов водорода при газовом ацидозе связывается белками, которые ведут себя в данном случае как основания. Таким образом большая часть избытка CO_2 в крови преобразуется в гидрокарбонат вследствие действия угольной ангидразы эритроцитов и гемоглобинового буфера (в меньшей степени белкового).

Роль почек в компенсации газового ацидоза заключается в усилении секреции Н-ионов. Кислотность мочи повышается. Аммониогенез может быть несколько увеличен.

Если газовый ацидоз долго не ликвидируется, выраженная гипервентиляция может привести к вторичным явлениям повреждения. Так, возникающий в периферических тканях спазм артериол вызывает повышение артериального давления и тем самым затрудняет работу сердца. Спазм почечных сосудов снижает образование мочи. Сосуды головного мозга под влиянием CO_2, напротив, расширяются, *вследствие чего увеличивается внутричерепное давление. Значительная* концентрация CO_2 в крови повышает возбудимость блуждающего нерва, а это, в свою очередь, может привести к остановке сердца, а также спазму бронхиол и усилению секреции слизи в них, что дополнительно затрудняет дыхание. Иногда газовый ацидоз осложняется негазовым, так как нарушение дыхания обычно приводит к недостаточному поступлению кислорода в организм и накоплению в тканях недоокисленных продуктов обмена.

Негазовый ацидоз является самой грозной и наиболее часто встречающейся *формой нарушений кислотно-основного равновесия*. Развивается он при накоплении в крови нелетучих кислых продуктов обмена вследствие избыточного образования, недостаточного выведения или избыточного введения их в организм (глубокая гипоксия, сахарный диабет, голодание, тяжелые поражения печени и почек и др.). Причиной негазового ацидоза может быть также значительная потеря гидрокарбонатов в составе щелочного кишечного сока. Наиболее быстро и тяжело развивается негазовый ацидоз при кислородном голодании вследствие глубоких нарушений *кровообращения (остановка сердца, шок, коллапс и др.). Неизбежным* осложнением при этом являются ослабление выведения из крови CO_2 и присоединение газового ацидоза.

Нейтрализация высокой концентрации H^+-ионов, имеющая компенсаторное значение при негазовом ацидозе, осуществляется прежде всего путем связывания их $NaHCO_3$ – основным компонентом гидрокарбонатного буфера. В результате реакции наблюдается уменьшение количества вступающего в реакцию $NaHCO_3$, образование угольной кислоты и натриевой соли нейтрализованной кислоты. *При этом изменяется соотношение между числителем и знаменателем* в формуле гидрокарбонатного буфера в сторону преобладания знаменателя. Восстановление их нормального соотношения в результате увеличения концентрации $NaHCO_3$ и уменьшения H_2CO_3 происходит по мере дальнейшего включения компенсаторных реакций. Недостаток гидрокарбоната в плазме, являющийся главным показателем негазового ацидоза, компенсируется в значительной степени за счет обмена ионов между эритроцитами и плазмой: избыток угольной кислоты реагирует с NaCl и образует $NaHCO_3$, H^+ и Cl^-; *анионы хлора уходят в эритроциты. Восстановление гидрокарбоната* происходит отчасти за счет взаимодействия угольной кислоты

с основаниями других буферных систем (белковой, фосфатной), а также «реабсорбции» его в почках.

Главным механизмом ликвидации избытка угольной кислоты в организме является гипервентиляция легких. Будучи нестойкой, угольная кислота под влиянием карбоангидразы эритроцитов распадается на CO_2 и H_2O. Высокая концентрация CO_2 (как и снижение pH) возбуждает дыхательный центр, вызывая гипервентиляцию легких. Этому механизму, как и гидрокарбонатному буферу, принадлежит решающая роль в компенсации негазового ацидоза.

В связывании избытка ионов водорода, вызвавших ацидоз, кроме гидрокарбонатного буфера, определенную роль играет и белковый. Частично излишки H-ионов в обмен на K^+ перемещаются из плазмы в эритроциты и клетки тканей, что приводит к гиперкалиемии. Ионы водорода уходят также в костную ткань, обмениваясь на Na^+ и Ca^{2+}. В плазме крови увеличивается концентрация катионов K^+, Na^+, Ca^{2+}.

Выделительная функция почек при негазовом ацидозе имеет меньшее значение, чем гипервентиляция легких. Поскольку pCO$_2$ в крови при этом понижено, снижается и активность зависимых от этого процессов в эпителии канальцев нефрона – секреции H-ионов и сопряженной с ней реабсорбции гидрокарбоната. Значительно повышается титрационная кислотность вследствие выделения фильтрацией нелетучих органических кислот, вызвавших ацидоз (кетоновые тела, молочная кислота и др.); возрастает выделение аммиачных солей.

Поддержание кислотно-основного равновесия при негазовом ацидозе достигается ценой изменения показателей других систем. Так, уменьшение в крови напряжения CO_2 может вызвать нарушение дыхания, а также снижение тонуса сосудов, приводящее к уменьшению почечного кровотока, а следовательно, и мочеобразования. Выделение в плазму ионов K^+, Na^+ и Ca^{2+} из клеток и костной ткани в обмен на H+ может явиться причиной аритмии сердца, угнетения нервно-мышечной возбудимости, декальцинации костей и т.д.

Алкалоз. *Газовый алкалоз* развивается при снижении напряжения CO_2 в крови вследствие гипервентиляции легких. Причинами этого могут быть вдыхание разреженного воздуха при подъеме на высоту, поражения мозга, сопровождающиеся возбуждением дыхательного центра, чрезмерная искусственная вентиляция легких с помощью аппарата.

Компенсаторные реакции при газовом алкалозе направлены на снижение концентрации гидрокарбонатов в крови и восстановление содержания угольной кислоты. Это обеспечивается за счет белков, которые в обмен на катионы натрия (из $NaHCO_3$) отдают свои ионы водорода. Пополнение плазмы H^+-ионами происходит также за счет ионов водорода из клеток крови и костной ткани в обмен на K^+, Na^+ и Ca^{2+}. Освободившиеся из депо ионы водорода, присоединяя HCO_3^-

плазме, восполняют утраченное при гипервентиляции легких количество H_2CO_3. Однако решающая роль в компенсации газового алкалоза принадлежит почкам. Вследствие снижения pCO_2 при этой форме алкалоза в почках уменьшается секреция Н-ионов и реабсорбция гидрокарбонатов. Поэтому профильтровавшиеся гидрокарбонаты в значительном количестве появляются во вторичной моче. Реакция мочи щелочная, содержание титруемых кислот и аммиачных солей незначительно. Ионное равновесие в плазме при потере ионов HCO_3^- отчасти восстанавливается за счет ионов Cl^-, поступающих из клеток и способствующих увеличению содержания хлоридов в плазме.

Если при этом кипокапния резко выражена, может наблюдаться снижение тонуса сосудов и соответственно артериального давления. Выделение с мочой большого количества натрия гидрокарбоната способствует обезвоживанию организма. Снижение в крови концентрации ионизированного кальция вследствие ионообмена может привести к тетании.

Негазовый алкалоз (метаболический) встречается реже ацидоза, чем и не является редким патологическим состоянием. Причинами его могут быть избыточное поступление щелочей в организм (введение содовых растворов), рвота, когда вместе с желудочным соком теряется Cl^- – слабое основание. Так как сумма оснований в организме имеет определенную величину и представлена в основном HCO_3^- и Cl^-, то восстановление ионного равновесия при потере Cl^- происходит за счет HCO_3^- (сильное основание). Это вызывает сдвиг реакции в щелочную сторону. Негазовый алкалоз может развиться также при повышении секреции или избыточном введении в организм минералокортикоидов, которые вызывают потерю калия с мочой вследствие угнетения его реабсорбции в почках. Снижение концентрации K^+ в клетках возмещается поступлением ионов натрия и водорода из плазмы крови. Концентрация H^+-ионов в плазме уменьшается, pH ее возрастает.

Основным показателем негазового алкалоза является увеличение содержания гидрокарбонатов в крови. Компенсация, направленная на восстановление соотношения между компонентами гидрокарбонатного буфера, как и при негазовом ацидозе, осуществляется в определенной степени вследствие изменения функции дыхательной системы. Низкая концентрация H^+-ионов вызывает угнетение дыхательного центра, что ведет к гиповентиляции легких (насколько это вообще возможно). Накопление вследствие этого в крови CO_2 частично компенсирует первичное увеличение содержания $NaHCO_3$. В компенсации негазового алкалоза принимает участие белковый и фосфатный буферы, которые отдают в плазму свои H^+-ионы, связывая при этом катионы Na^+ из $NaHCO_3$. Освобожденные анионы HCO_3, соединяясь с ионами водорода, частично восполняют дефицит угольной кислоты, а частично переходят в эритроциты в обмен на Cl^-, что снижает щелочность плазмы. Плазменные белки, кальций –

связывающие свойства которых при алкалозе усиливаются, могут также отдавать свои Н-ионы в обмен на Ca^{2+} плазмы. Кроме того, количество Н-ионов в плазме может увеличиваться в результате поступления из костной ткани и эритроцитов в обмен на ионы Na^+, K^+, Ca^{2+}.

Участие почек в компенсации негазового алкалоза выражается в выведении избытка гидрокарбонатов. В моче повышен уровень $NaHCO_3$, реакция ее щелочная, титрационная кислотность снижена.

Нарушения при негазовом алкалозе могут быть связаны прежде всего с выделением из организма большого количества Na^+ в составе $NaHCO_3$, способствующим снижению осмотического давления внеклеточной жидкости и потере большого количества воды. Потеря K^+ может вызвать нарушение функции миокарда. При уменьшении в крови ионизированного Ca^{2+} вследствие ионообмена повышается нервно-мышечная возбудимость, ведущая к развитию судорог.

Принципы коррекции нарушений КОС заключаются в ликвидации сдвига pH внутренней среды организма путем нормализации состава буферных систем и устранения сопутствующих нарушений водно-электролитного обмена, ликвидации осложнений, а также лечения патологических процессов, вызывающих нарушения КОС или поддерживающих их.

НАРУШЕНИЯ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА

Содержание воды в организме взрослого человека составляет в среднем 60% от массы тела, колеблясь от 45 (у тучных пожилых людей) до 70% (у молодых мужчин). Большая часть воды (35–45% от массы тела) находится внутри клеток (интрацеллюлярная жидкость). Внеклеточная (экстрацеллюлярная) жидкость составляет 15–25% от массы тела и подразделяется на внутрисосудистую (5%), межклеточную (12–15%) и трансцеллюлярную[1] (1–3%).

В течение суток человек выпивает около 1,2 л воды, в его организм с пищей поступает около 1 л, около 300 мл воды образуется при окислении пищевых веществ. При нормальном водном балансе столько же воды (около 2,5 л) выделяется из организма: почками (1–1,5 л), посредством испарения кожей (0,5–1 л) и легкими (около 400 мл), а также выводится с калом (50–200 мл).

Постоянство объема и осмолярности внеклеточной жидкости поддерживается регуляторными механизмами, главным эффекторным органом которых являются почки. Раздражение осморецепторов гипоталамической области (при повышении осмолярности крови), а также волюморецепторов левого предсердия (при уменьшении объема крови) усиливает освобождение *вазопрессина* (АДГ) супраоптическим и паравентрикулярным ядрами гипоталамуса. Вазопрессин усиливает реабсорбцию воды в канальцах нефронов.

Раздражение рецепторов приводящей артериолы почки (при уменьшении почечного кровотока, кровопотере) и натриевых рецепторов плотного пятна юкстагломерулярного комплекса (при дефиците натрия) усиливает

[1] Трансцеллюлярная жидкость — секрет пищевого канала, цереброспинальная жидкость, жидкость серозных полостей и др.

синтез и освобождение *ренина*. Образующийся под влиянием ренина ангиотензин-II увеличивает выброс надпочечниками альдостерона, который повышает реабсорбцию натрия. Уменьшение объема внеклеточной жидкости и ангиотензин стимулируют также центр жажды, расположенный в латеральной области гипоталамуса.

Антидиуретическим и антинатрийуретическим механизмам противостоят диуретические и натрийуретические. Главными действующими факторами этих механизмов являются реномедуллярные почечные *простагландины* и *атриальный* (из сердца) *натрийуретический фактор* (АНФ, *атриопептид*). АНФ вырабатывается в клетках предсердия и является пептидом из 28 аминокислот. Он повышает диурез и натрийурез, расслабляет гладкие мышцы сосудов и снижает артериальное давление. Содержание АНФ в предсердии и секреция его в кровь увеличиваются под влиянием приема избытка воды и поваренной соли, растяжения предсердий, при повышении кровяного давления, а также при стимуляции α-адренорецепторов и рецепторов вазопрессина.

Названные механизмы функционируют постоянно и обеспечивают восстановление водно-электролитного гомеостаза при кровопотере и обезвоживании, избытке воды в организме, а также при *изменениях осмотической концентрации внеклеточной жидкости*. Однако в больном организме эти приспособительные механизмы могут быть «введены в заблуждение», и тогда они включаются в патологический процесс как его важнейший патогенетический фактор (уменьшение массы крови в левом предсердии и артериальном русле при недостаточности сердца).

Нарушения водно-электролитного обмена принято делить на обезвоживание (*дегидратацию*) и задержку воды в организме (*гипергидратацию*). В зависимости от изменения осмотической концентрации (соотношения воды и электролитов) де- и гипергидратацию, в свою очередь, подразделяют на три вида: изоосмолярную, гипоосмолярную и гиперосмолярную. Нормальная осмотическая концентрация крови и межклеточной жидкости составляет около 0,3 осмоль/л.

ОБЕЗВОЖИВАНИЕ

Обезвоживание (гипогидрия, гипогидратация, эксикоз) развивается в тех случаях, когда выделение воды превышает ее поступление в организм (отрицательный водный баланс). Это может быть при нарушении поступления воды в организм (водное голодание, нарушение глотания, атрезия пищевода, коматозное состояние и др.) или при повышенной ее потере (понос, рвота, кровопотеря, потеря жидкости с экссудатом – ожог и др.), а также при сочетании этих состояний. При обезвоживании теряется в первую очередь внеклеточная жидкость и ионы натрия, а при более тяжелой его степени – калий и внутриклеточная жидкость.

Обезвоживание влечет за собой тяжелые последствия, связанные с уменьшением объема циркулирующей крови (гиповолемия)

и повышением ее вязкости, что может вызвать тяжелое нарушение кровообращения и микроциркуляции, коллапс.

Нарушение кровообращения приводит к развитию гипоксии тканей, от которой в первую очередь страдает центральная нервная система. Это может проявляться помрачением сознания, галлюцинациями, развитием коматозного состояния. При этом также нарушаются функции нервных центров, ритм дыхания, повышается температура тела.

Выраженное снижение артериального давления может сопровождаться нарушением фильтрации в клубочках нефронов, олигурией, гиперазотемией и негазовым ацидозом.

В ответ на развивающиеся нарушения возникают компенсаторные реакции. Так, гиповолемия и снижение почечного кровотока способствуют гиперпродукции вазопрессина и альдостерона. Под действием этих гормонов усиливается реабсорбция воды и натрия в канальцах нефронов. Снижение фильтрационного давления также обусловливает уменьшение диуреза. О большом значении почек при этом свидетельствует то, что уменьшение диуреза в пять раз (до уровня «обязательного количества мочи») не вызывает еще нарушения выведения азотистых шлаков.

Особенно тяжело переносит обезвоживание детский организм. Это обусловлено высоким содержанием у детей экстрацеллюлярной жидкости, низкой концентрационной способностью почек, высокой относительной поверхностью кожи, большой частотой дыхания и несовершенством регуляции водно-электролитного гомеостаза. Вследствие этого обезвоживание у детей первых двух лет жизни (при кишечном токсикозе, гипервентиляции и др.) наступает чаще, чем у взрослых, и является грозным осложнением, нередко ведущим к смерти.

Изоосмолярная гипогидратация развивается в случаях эквивалентной потери воды и электролитов. Это наблюдается иногда при полиурии, кишечном токсикозе, а также в первое время после острой кровопотери. При этом уменьшается объем экстрацеллюлярной жидкости без изменения ее осмолярности (рис. 14.12, а).

Гипоосмолярная гипогидратация наблюдается в случае преимущественной потери солей. Она развивается прежде всего при потере секретов желудка и кишок (понос, рвота), а также при повышенном потоотделении, если потеря воды возмещается питьем без соли. При этом снижение осмотического давления во внеклеточной среде приводит к переходу воды в клетки (рис. 14.12, б), вследствие чего гиповолемия, сгущение крови и нарушение кровообращения особенно выражены.

Обезвоживание и потеря электролитов нередко ведут к нарушению кислотно-основного состояния. Так, обезвоживание при потере желудочного сока, сопровождаясь утратой хлоридов и ионов H^+, приводит к алкалозу. Потеря панкреатического или кишечного соков, содержащих больше натрия и гидрокарбонатов, наоборот, ведет к ацидозу.

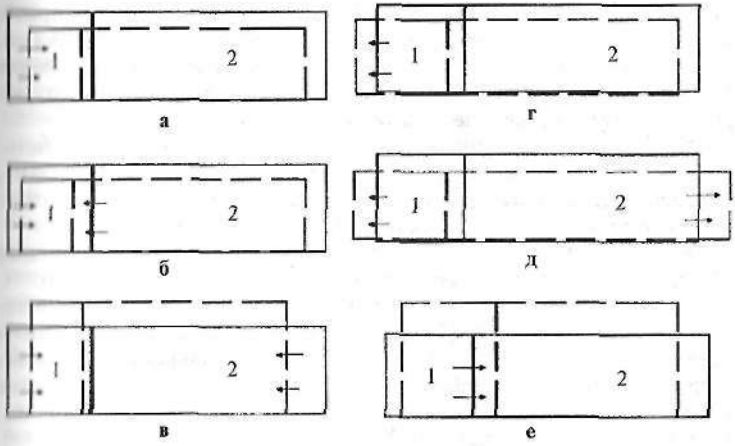


Рис. 14.12. Нарушения водно-электролитного обмена:
а, б, в – дегидрация с изо-, гипо- и гиперосмолярная; г, д, е – гипергидратация изо-, гипо- и гиперосмолярная.

Гиперосмолярная гипогидратация развивается в тех случаях, когда потеря воды превышает потерю электролитов (прежде всего натрия), при гипервентиляции, профузном потоотделении, потере слюны (пот и слюна гипотоничны по отношению к крови), а также при поносе, рвоте и полиурии, когда возмещение потери поступлением воды в организм недостаточно. При этом наступает уменьшение объема к внеклеточной жидкости и нарастает ее осмотическая концентрация (рис. 14.12, в). Вступает в действие компенсаторный механизм организма – усиленная продукция вазопрессина, которая ограничивает потерю воды ренальным и экстраренальным путями. Иногда в результате увеличения секреции альдостерона происходит задержка натрия и еще большее нарастание гиперосмолярности.

Увеличение осмотического давления внеклеточной жидкости ведет к перемещению в нее воды из клеток. Обезвоживание клеток вызывает мучительное чувство жажды, усиление распада белков, повышение температуры, а иногда – помрачение сознания, кому. Для восстановления водно-электролитного равновесия при гиперосмолярном эксикозе целесообразно вводить 5% раствор глюкозы или гипотонические солевые растворы.

Повышенное выведение воды из организма наблюдается при *несахарном (гипофизарном) диабете*. Заболевание характеризуется *полиурией* – повышенным выделением мочи (5–10 л и более) низкой относительной плотности при отсутствии гликозурии.

Основным фактором патогенеза несахарного диабета является уменьшение выработки вазопрессина, усиливающего реабсорбцию воды в канальцах нефрона. В результате потери воды наступает

повышение осмотической концентрации во внеклеточном пространстве. Раздражение осморецепторов приводит к развитию жажды. При достаточном поступлении воды в организм дегидратация может быть нерезко выраженной. При некомпенсированной полиурии возникает обезвоживание организма.

Причиной несахарного диабета могут быть опухоли (чаще метастатические), воспалительный процесс, саркоидоз или травма, поражающие нейрогипофиз, ножку гипофиза или ядра гипоталамуса, в которых вырабатывается вазопрессин.

Вторая форма болезни — первичная полидипсия психогенного происхождения, которая сопровождается вторичной полиурией.

Третьей формой болезни является нефрогенный несахарный диабет (обычно наследственный), в основе которого лежит недостаточность рецепторов вазопрессина на контралюминальной стороне дистальных канальцев нефронов. При этом отмечается снижение продукции в эпителии канальцев циклического 3,5-АМФ и проницаемости канальцев для воды.

Смещение границ по горизонтали (расширение или сужение) означает изменение количества жидкости, по вертикали — увеличение или уменьшение осмолярности.

ИЗБЫТОЧНОЕ НАКОПЛЕНИЕ ВОДЫ В ОРГАНИЗМЕ

Положительный водный баланс (гипергидратация, гипергидрия) наблюдается при избыточном введении воды в организм, а также при нарушении выделительной функции почек и кожи, обмена воды между кровью и тканями, регуляции водно-электролитного обмена.

В эксперименте на животных гипоосмолярную гипергидратацию (*водное отравление*) можно вызвать повторным введением воды в желудок. Однократная водная нагрузка у здоровых животных обычно не вызывает тяжелых последствий. Исследования, проведенные в лаборатории Е.С.Лондона, показали, что при избыточном введении воды в кровь даже в объеме, равном массе крови, процентное содержание 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 уже незначительная водная нагрузка может привести к гипергидратации. Так, экспериментальное водное отравление можно вызвать водной нагрузкой на фоне введения вазопрессина, альдостерона или удаления надпочечников. То обстоятельство, что адреналэктомированные животные, которые обычно погибают от потери солей натрия и обезвоживания, плохо переносят водную нагрузку, объясняется снижением артериального давления (а следовательно, и клубочковой фильтрации) после удаления надпочечников.

При *водном отравлении* увеличивается количество воды и снижается осмотическое давление как вне, так и внутри клеток (см.

рис. 14.12, д), но самое большое значение при этом имеет повышенное поступление воды внутрь клеток, возникающее в результате сдвига нормального соотношения между концентрациями ионов натрия и калия по обе стороны клеточной мембраны, что является следствием снижения уровня натрия в плазме крови.

У больных водное отравление возможно при рефлекторной анурии, а также во второй стадии острой недостаточности почек. При этом наблюдаются головная боль, тошнота, рвота, судороги, а при явлениях комы возможна смерть.

Гиперосмолярная гипергидратация может развиваться при употреблении для питья соленой (морской) воды. В результате осмотическое давление в экстрацеллюлярной среде повышается *и жидкость перемещается из клеток во внеклеточное пространство.* Развиваются тяжелые нарушения, обусловленные дегидратацией клеток и сходные с таковыми при гиперосмолярном обезвоживании (см. рис. 14.12, е). Однако при строгом ограничении в питье постепенно развивается адаптация к соленой воде и серьезных нарушений водно-электролитного обмена может не быть.

Изоосмолярная (изотоническая) гипергидратация встречается редко. Может наблюдаться в течение некоторого времени после введения избыточных количеств изотонических растворов (см. рис. 14.12, г).

Задержка воды, связанная с нарушением регуляции водно-электролитного обмена, наблюдается при снижении продукции АНФ и гормонов щитовидной железы (микседема); увеличении выработки вазопрессина, инсулина, повышающего гидрофильность тканевых коллоидов, а также при вторичном гиперальдостеронизме (например, при недостаточности сердца, нефротическом синдроме).

Избыточное количество жидкости обычно не задерживается *в крови, а переходит в ткани, прежде всего во внеклеточную среду,* что выражается в развитии скрытых или явных отеков.

Отек (oedema) – скопление избыточного количества жидкости в тканях. Скопление внеклеточной жидкости в полостях тела называют *водянкой* (hydrops). Водянка брюшной полости получила название асцита (ascites), плевральной полости – hydrothorax, желудочков мозга – hydrocephalus, околосердечной сумки – hydropericardium. Скопившаяся невоспалительная жидкость называется трансудатом.

Отек – типический патологический процесс, встречающийся при многих заболеваниях.

Обмен жидкости между кровью и тканями происходит в микроциркуляторном русле через стенку капиллярных сосудов и венул. В артериальном капиллярном сосуде жидкая часть крови поступает в межтканевое пространство, а в венозном и в посткапиллярной венуле – возвращается в кровь.

Это движение жидкости в том и другом направлении осуществляется в соответствии с уравнением Старлинга, приведенным в главе XI («*Нарушения микроциркуляции*»).

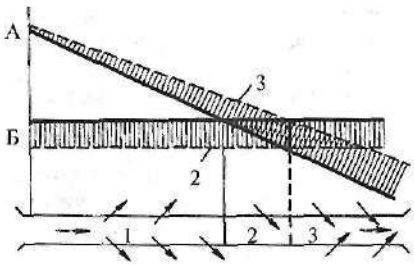


Рис. 14.13. Роль гидростатического и онкотического давления в образовании отеков (по Старлингу).

А – гидростатическое давление; Б – онкотическое давление; 1 – артериальная часть капилляра (жидкость выходит в ткани); 2 – зона равновесия; 3 – венозная часть капилляра (жидкость поступает из тканей в кровь); пунктирные линии: 1 – повышение гидростатического давления; 2 – снижение онкотического давления крови при патологии; сплошные линии – нормальные величины соответствующих давлений.

Следовательно, развитие отека по Старлингу может быть обусловлено прежде всего повышением гидростатического давления крови или снижением ее онкотического давления (рис. 14.13).

В механизме развития отека, кроме того, играют роль нарушения водного баланса (особенно сдвиг его в сторону накопления воды в организме), микроциркуляции, изменения гидростатического и коллоидно-осмотического (онкотического) давления ткани, повышение проницаемости капиллярных сосудов, нарушения лимфооттока, а также нервной и гуморальной регуляции водно-электролитного обмена.

Факторы патогенеза отека приведены ниже:

1. Положительный водный баланс (нарушение функции почек, прием большого количества осмотически активных веществ и др.).

2. Повышение гидростатического давления преимущественно в венозном отделе сосудистого русла (венозная гиперемия местная или при сердечной недостаточности, а также воспаление).

3. Понижение коллоидно-осмотического давления крови (гипопротеинемия при голодании, нефротическом синдроме, недостаточности печени и др.).

4. Повышение коллоидно-осмотического давления в ткани в результате накопления осмотически активных веществ: электролитов, белков, продуктов метаболизма (при воспалении, аллергии, гипоксии).

5. Повышение проницаемости капиллярных сосудов: а) под действием гуморальных факторов (гистамин, серотонин, кинины, простагландины и др.); б) при нарушении трофики стенки капиллярных сосудов (расстройство нервно-трофического обеспечения, голодание, гипоксия и др.).

6. Нарушение оттока лимфы (механическая или динамическая лимфатическая недостаточность).

7. Нарушение нервной и гуморальной регуляции водно-электролитного обмена («ошибочное» включение антидиуретической и антинатрийуретической систем, нарушение чувствительности во-

зимо- и осморецепторов, вторичный альдостеронизм, гипотиреоз и др.).

Фильтрационное давление возрастает также при резко отрицательном давлении в межклеточном пространстве. Так, при ожоге кожи отрицательное давление межклеточной жидкости может достигать –30 мм рт.ст. (–4,0 кПа) вследствие испарения воды с поверхности и изменений коллоидов, ведущих к появлению разжимных сил. Этот механизм считают главным в развитии отека при ожоге кожи.

Обычно усиление фильтрации по типу обратной связи вызывает компенсаторное повышение лимфооттока и снижение онкотического давления межтканевой жидкости вследствие удаления белков с лимфой (лимфа содержит в среднем 20 г/л белка). Поэтому онкотическое давление межтканевой жидкости наиболее заметно повышается при блокаде лимфооттока. Следует иметь в виду, что гидрофильность тканевых коллоидов зависит от концентрации H^+. Так, при сдвигах pH в кислую сторону происходит набухание паренхиматозных элементов и дегидратация соединительной ткани; при смещении pH в щелочную сторону гидратируется соединительная ткань.

Накопление ионов натрия в межтканевом пространстве наблюдается при избыточном приеме натрия хлорида и при нарушении функций почек. Однако в патогенезе отека бóльшее значение, чем избыточное потребление натрия хлорида, имеет активная задержка натрия в организме, которая является результатом срабатывания патологически измененных механизмов регуляции водно-электролитного обмена, усугубляющих процесс отека. Задержка натрия является одной из самых «сильных» приспособительных реакций организма, сложившихся в процессе эволюции животных, защищающих их от тяжелых последствий кровопотери. Как только от потери крови уменьшается ее общий объем в сосудах, чтобы удержать в организме натрий, воду и тем самым увеличить массу крови, рефлекторно включаются гипофиз, кора надпочечников и почки. Происходит это не только при кровотечении или дефиците натрия, но и тогда, когда артериальное давление снижается или количество циркулирующей крови уменьшается по другим причинам. Такая ситуация складывается, например, при декомпенсации сердца (застой крови), имитирующей дефицит крови, при склерозе сосудов почек (активация ренин–ангиотензин–альдостероновой системы) и других патологических состояниях. Так, возникает «ошибка регуляции», которая способствует развитию отека. Г.Селье называет такое явление «*болезнями адаптации*».

Важная роль в развитии отека принадлежит повышению проницаемости сосудов, сопровождающемуся выходом белков из крови в интерстициальную среду, повышением онкотического давления в межклеточном пространстве.

Со степенью проницаемости стенки капиллярных сосудов тесно связана интенсивность лимфообразования. Повышение лимфообразования и ускорение оттока лимфы играют важную компенсаторную роль

при развившемся отеке: по лимфатическим сосудам возвращается в русло крови не только межтканевая жидкость, но и профильтровавшийся белок. Затруднение оттока лимфы, наоборот, способствует развитию отека. Установлено, что венозный застой, сопровождающийся повышением давления в верхней полой вене (так же как и местный венозный застой, например при тромбофлебите), вызывает рефлекторный спазм лимфатических сосудов. Кроме того, накапливающаяся при отеках межтканевая жидкость сдавливает лимфатические сосуды, замыкая «порочный круг», способствующий прогрессированию отека.

Гормональные факторы в регуляции нарушений водно-электролитного обмена выступают в тесной связи с нейрогенными. Эта взаимосвязь отчетливо видна в гипофизарно-адреналовом механизме, играющем важную роль в развитии сердечных и других видов отека.

Тесная связь нервного (условно-рефлекторного) и гормонального (гормоны гипофиза) факторов была показана в исследованиях К.М.Быкова (1947), изучавшего корковые влияния на выведение воды почками. Установлено, что удаление у кошек верхних шейных узлов симпатического ствола, как и гипофизэктомия, предотвращает развитие токсического отека легких (А.В.Тонких). Показано также, что водная нагрузка, которая еще не вызывала отека легких, сопровождается гибелью животных от отека, если им нанести нервно-эмоциональную травму (Г.С.Кан).

Перечисленные выше факторы принимают участие в механизме развития всех форм отека, однако роль их при отеках различного происхождения неодинакова.

В зависимости от причин и механизма возникновения различают отек сердечный, почечный, печеночный, кахектический, воспалительный, токсический, нейрогенный, аллергический, лимфогенный и др.

Сердечный, или застойный, отек возникает главным образом при венозном застое и повышении венозного давления, что сопровождается повышением фильтрации плазмы крови и уменьшением резорбции жидкости в капиллярных сосудах. Развивающаяся при застое крови гипоксия приводит к нарушению трофики и повышению проницаемости стенки сосудов. Большое значение в возникновении сердечных отеков при недостаточности кровообращения имеет также вторичный альдостеронизм, что показано на рисунке 14.14.

Почечный отек. В патогенезе отека при гломерулонефрите первичное значение придают уменьшению клубочковой фильтрации, что ведет к задержке воды в организме. При этом также повышается реабсорбция натрия в канальцах нефронов, в чем, по-видимому, известная роль принадлежит вторичному гиперальдостеронизму, так как антагонист альдостерона – спиронолактон (синтетический стероид) дает при гломерулонефрите диуретический и натрийуретический эффект. Известную роль в механизме развития

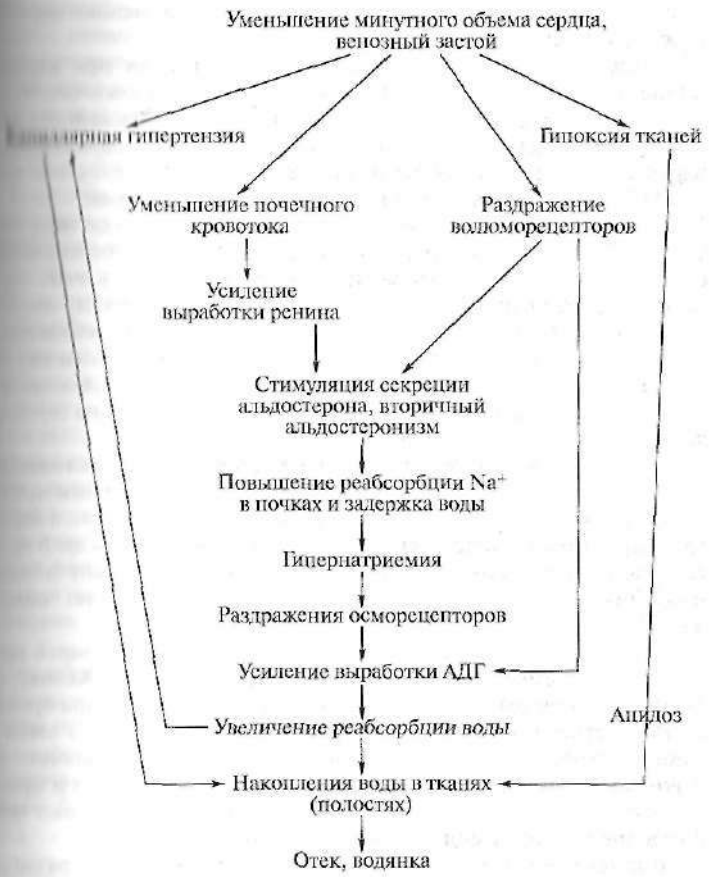


Рис. 14.14. Патогенез сердечного отека.

отека при гломерулонефрите играет также повышение проницаемости стенки капиллярных сосудов.

При наличии нефротического синдрома на первый план выступает фактор гипопротеинемии (вследствие протеинурии), сочетающейся с гиповолемией, которая стимулирует выработку альдостерона.

В развитии *печеночного отека* при поражениях печени важную роль играет гипопротеинемия, обусловленная нарушением синтеза белков в печени. Определенное значение при этом имеет повышение продукции или нарушение инактивации альдостерона. В развитии асцита при циррозе печени решающая роль принадлежит

затруднению печеночного кровообращения и повышению гидростатического давления в системе воротной вены.

Кахектический, или голодный, отек развивается при алиментарной дистрофии (голодании), гипотрофии у детей, злокачественных опухолях и других истощающих заболеваниях. Важнейшим фактором его патогенеза являются гипопротеинемия, обусловленная нарушением синтеза белков, и повышение проницаемости стенки капиллярных сосудов, связанное с нарушением трофики.

В патогенезе *воспалительного и токсического отека* (при действии ОВ, укусе пчелами и другими ядовитыми насекомыми) первостепенную роль играют нарушение микроциркуляции в очаге повреждения и повышение проницаемости стенки капиллярных сосудов. В развитии этих нарушений важная роль принадлежит освобождающимся вазоактивным веществам-посредникам: биогенным аминам (гистамин, серотонин), кининам (брадикинин и др.), аденозинфосфорным кислотам, производным арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены) и др.

Нейрогенный отек развивается в результате нарушения нервной регуляции водного обмена, трофики тканей и сосудов (ангиотрофоневроз). Сюда относятся отек конечностей при гемоплегии и спинальной гомиелии, отек лица при невралгии тройничного нерва и др. В происхождении нейрогенных отеков важная роль принадлежит повышению проницаемости стенки сосудов и нарушению обмена в пораженных тканях.

Аллергический отек возникает в связи с сенсибилизацией организма и аллергическими реакциями (крапивница, отек Квинке, аллергический ринит, отек слизистой дыхательных путей при бронхиальной астме и др.). Механизм развития аллергического отека во многом сходен с патогенезом воспалительного и нейрогенного. В возникающих при этом нарушениях микроциркуляции и проницаемости стенки капиллярных сосудов ведущую роль играет освобождение биологически активных веществ.

В развитии отека различного происхождения следует различать две стадии. В первой – избыточная жидкость, поступающая в ткани, накапливается в основном в гелеподобных структурах (коллагеновые волокна и основное вещество соединительной ткани), увеличивая массу немобильной, фиксированной тканевой жидкости. Когда масса фиксированной жидкости увеличится примерно на 30%, а давление достигнет атмосферного, начинается вторая стадия, характеризующаяся накоплением свободной межклеточной жидкости. Эта жидкость способна перемещаться под действием силы тяжести и дает «симптом ямки» при надавливании на отечную ткань (рис. 14.15).

Действие факторов, вызывающих отек, до известной степени может компенсироваться защитными механизмами, к которым относятся отрицательное давление межклеточной жидкости (0,80 кПа – 6 мм рт.ст.); повышение в 20–25 раз лимфооттока при подъеме давления межтканевой жидкости до

атмосферного (этот механизм компенсировать увеличение давления на 0,93 кПа (7 мм рт.ст.)); вымывание белков при повышении лимфооттока, способное снизить онкотическое давление межклеточной жидкости на 0,53 кПа (4 мм рт.ст.).

Суммарная величина этих механизмов составляет 2,27 кПа (17 мм рт.ст.). Отсюда, *что отек развивается только* тогда, когда суммарная величина патогенных факторов превышает эту величину. Так, для развития отека под влиянием одного повышения фильтрационного давления необходимо его повышение не менее чем на 2,27 кПа (17 мм рт.ст.). При сочетании повышения фильтрационного давления и снижения онкотического оба фактора вместе должны превысить эту величину. Состояние, при котором резерв защитных факторов снижен, а видимый отек еще не развился, называется *отеком*.

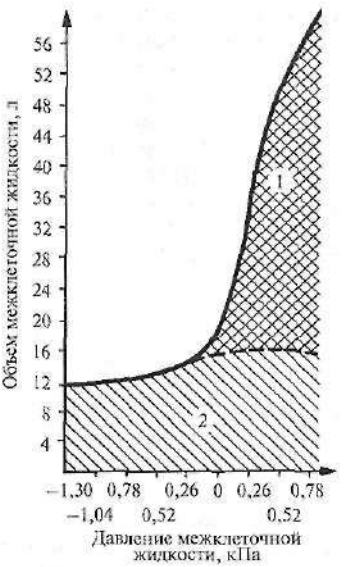


Рис. 14.15. Развитие отека: объем свободной (1) и немобильной межклеточной жидкости (2) в зависимости от ее давления (по A.C.Guyton, 1975).

Последствия отека зависят от его степени и локализации. Значительное накопление жидкости вызывает сдавление тканей, нарушение их трофики и функций. Особенно опасен отек мозга и легких. Скопление жидкости в полостях тела нарушает функцию соседних органов (затруднение дыхания при водянке плевральной полости и т.п.).

НАРУШЕНИЯ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА

Минеральные вещества организма составляют около 4% от массы тела. Они находятся в растворенном состоянии в виде электролитов в экстра- и интрацеллюлярной среде, в связи с белками, в составе различных органических соединений, а также в минеральной фазе обызвествленных тканей (скелета и зубов). Методом радиоактивной индикации установлено, что обызвествленные ткани являются главным депо минеральных элементов. Значительная часть кальция, фосфата, натрия и других минеральных веществ скелета образуют мобильную фракцию, которая может быть мобилизована для компенсации расстройств минерального обмена.

Электролиты, растворенные в жидкостях организма, обеспечивают постоянство осмотического давления внутренней среды, а их соотношение во многом определяет кислотно-основное состояние.

Поэтому нарушение обмена электролитов тесно связано с ра
ством водного обмена и кислотно-основного баланса.

Нарушение обмена натрия, калия, магния. *Натрий* – главный
тион внеклеточной среды, который вместе с соответствующ
анионами (прежде всего Cl^-) представляет в ней более 90%
чески активных веществ. Концентрация Na^+ в экстрацеллюлярной
жидкости достигает 140 ммоль/л, в то время как во внутриклеточной
среде – лишь около 20 ммоль/л. Общее содержание натрия в
низме человека превышает 100 г (примерно 0,14% от массы
причем более трети этого количества сосредоточено в скелете
бильная (мобилизуемая) фракция составляет около
натрия обызвествленных тканей и по своей массе в 2–3 раза
шает натрий внутрисосудистой жидкости. В нормальных
суточный баланс составляет около 4–5 г натрия, поступающего
в организм с пищей и питьем. Большая часть натрия выделяется
организма с мочой (75–95%) и потом (2–10%).

Нарушение обмена натрия тесно связано с нарушением
равновесия. *Отрицательный баланс натрия* возможен при повышен
ной потере его с мочой, потом, пищеварительными секретами
нос) или экссудатом (ожог) (см. выше – «Обезвоживание»).
но большое значение имеет нарушение реабсорбции натрия в
нальцах нефронов, которое наблюдается при недостаточной
работке альдостерона (аддисонова болезнь), при избыточной
дукции АНФ в предсердиях, простагландинов E_2 и I_2 (простацикл
на) в почках, а также под влиянием салуретиков: ингибиторов
карбоангидразы (диакарб), производных бензотиадиазина (дихло
азид), антраниловой кислоты (фуросемид) и др.

Потеря организмом натрия приводит к выводу из клеток
K^+, нарушению деятельности сердца, скелетных и неисчерченных
мышц. Развиваются мышечная адинамия и потеря аппетита.
цит натрия через натриевые рецепторы, локализующиеся в гипо
ламусе и почках, стимулирует биосинтез и секрецию альдостерона,
задерживающего натрий в организме.

Положительный баланс натрия развивается в случае избыточного
потребления соли, нарушения выведения натрия почками (
мерулонефрит, длительный прием гликокортикоидов), а также
избыточной продукции альдостерона, усиливающего реабсорбцию
натрия в канальцах нефронов, пищевом канале, слюнных и потовых
железах. Молекулярный механизм действия альдостерона связы
ют с генетической индукцией синтеза ферментов, участвующих
в трансмембранном переносе Na^+ и K^+.

Избыток солей натрия в организме способствует развитию во
палительных процессов, задержке воды, а также развитию гипер
тензии.

Содержание *калия* во внеклеточной среде составляет 4–5 ммоль/л,
во внутриклеточной – 110–150 ммоль/л. Суммарное содержание калия в ор

4000–6000 ммоль (156–235 г). Две третьих этого количества прихо-
мышцы и свыше 5% – на скелет.
суточный баланс калия составляет примерно 110 ммоль (около 4 г).
нарушение этого баланса тесно связано с нарушением обмена натрия. Так,
избыток калия усиливает выведение натрия и воды из организма, а его недо-
статок вызывает нарушения, сходные с эффектом избытка натрия.

Отрицательный баланс калия может развиться при недостаточ-
ном поступлении его с пищей (овощи и молочные продукты), в слу-
чае потери его с рвотными массами или при поносе (концентрация
калия в пищеварительных секретах примерно вдвое выше, чем
в плазме крови), при длительном лечебном применении корти-
костероидов и гликокортикоидов, а также при гиперальдостеронизме.
Отрицательный баланс калия приводит к гипокалиемии, которая
сопровождается алкалозом, т.е. при дефиците K^+ повышается выве-
дение почками H^+. Гипокалиемия может долго компенсироваться за
счет перехода калия в кровь из клеток. Длительная гипокалиемия
вызывает снижение содержания калия в клетках, мышечную сла-
бость, понижение моторики желудка и кишок, снижение сосудисто-
го тонуса, тахикардию. Изменение ЭКГ при гипокалиемии проявля-
ется удлинением интервала Q–T и в снижении вольтажа зубца Т.
Задержка калия в организме может наблюдаться при избытке его
в пище, а также при нарушении выделения K^+ почками. В экс-
перименте выраженную задержку калия можно наблюдать у адрена-
лэктомированных животных, в клинике – при гипофункции коры
надпочечников (аддисонова болезнь) и при ацидозе.
Задержка калия в организме может вести к гиперкалиемии, ко-
торая сопровождается брадикардией и мышечными парезами. На ЭКГ
фиксируются высокий зубец Т и уменьшение р. Возможна остановка
сердца в диастоле. Гиперкалиемия наблюдается также при выходе ка-
лия из клеток (тканевый распад, инсулярная недостаточность и др.).

Магний является вторым по концентрации катионом внутриклеточной
среды (13 ммоль/л). Он необходим для действия некоторых ферментов, ката-
лизирующих распад углеводов, а также для действия фосфатаз и фосфофераз.
В организме человека содержится около 1000 ммоль (24 г) магния, половина
которого находится в скелете. Концентрация магния в плазме крови состав-
ляет 1 ммоль/л.

Гипермагниемия возможна при потреблении пищи, богатой ма-
гнием (зеленые части растений, фасоль, горох, пшено и др.), при яв-
лениях ацидоза и нарушении выделения магния почками (уремия).
При этом развиваются депрессия и сон (магнезиальный наркоз).
Гипомагниемия иногда наблюдается при панкреатите вследствие
нарушения всасывания магния (образование нерастворимых солей
с жирными кислотами). Клинически, как и гипокальциемия, она
проявляется тетанией.

Нарушение содержания хлоридов и гидрокарбонатов. Хлориды. Общее содержание хлора в организме составляет около 2400 ммоль (85 г). Хлор является главным анионом внеклеточной жидкости, где его концентрация составляет примерно 100 ммоль/л. Нарушение обмена хлоридов обычно развивается параллельно с нарушением баланса натрия и воды.

Гидрокарбонат (HCO_3) является вторым по значению анионом внеклеточной среды, где его концентрация равна 25–30 ммоль/л (во внутриклеточной среде – около 10 ммоль/л). Содержание гидрокарбонатов изменяется при нарушениях кислотно-основного состояния.

Нарушение обмена кальция и фосфора. Содержание кальция в организме взрослого человека составляет около 20 г на 1 кг массы тела, большая часть которого (свыше 98%) находится в скелете и зубах. В обызвествленных тканях фиксировано также около $^3/_4$ всего фосфора организма. Тесная связь обмена кальция и фосфора обусловлена тем, что они образуют нерастворимые соединения типа оксиапатита [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH_2)$], составляющие основу кристаллической структуры обызвествленных тканей (костей и твердых тканей зубов).

Нарушения *кальций-фосфорного* обмена могут проявляться расстройством всасывания кальция и фосфатов в кишках; нарушением обызвествления скелета и зубов, а также отложением фосфорно-кальциевых солей в мягких тканях. В процессе переноса и отложения кальция важная роль принадлежит кальцийсвязывающим белкам (СаСвБ). В настоящее время описано более 70 СаСвБ: кальмодулин, парвальбумин, СаСвБ кишечника, белок S-100 мозга, протромбин, амелогенин и энамелин эмали зубов, остеокальцин и др. Нарушения активности СаСвБ играют важную роль в расстройствах транспорта кальция через мембраны, сократительной функции сердечной, скелетных и неисчерченных мышц, свертывания крови, минерализации скелета и в механизме деструкции твердых тканей зубов при кариесе.

Расстройство всасывания кальция и фосфора наблюдается в случаях изменения нормального соотношения этих элементов в диете (1:1,5), употребления пищи, богатой оксалатами и инозитфосфорной (фитиновой) кислотой, упорного поноса, а также при рахите (нарушение синтеза СаСвБ в эритроцитах).

Глава XV. ГОЛОДАНИЕ

КЛАССИФИКАЦИЯ

Голодание – это состояние, возникающее в тех случаях, когда организм не получает пищевых веществ совсем, или получает их в недостаточном количестве, или же не усваивает их вследствие болезни.

Голодание как социальная проблема, а также как патологический процесс, сопровождающий ряд заболеваний, особенно пищеварительной системы, издавна привлекает внимание исследователей. Большой вклад в изучение голодания был сделан В.А.Манассеиным (1869), В.В.Пашутиным (1902) и его учениками. Накоплено много фактов, свидетельствующих о том, что при голодании прежде всего осуществляются приспособительные механизмы, происходит своеобразная ферментативная адаптация организма к отсутствию питательных веществ и переход на эндогенное питание. Вместе с тем установлено, что нарушение удовлетворения потребности организма в пище приводит к болезням пищевой недостаточности, проявляющимся нарушением ферментных систем и расстройству обменных процессов. В то же время проблема голодания представляет интерес в связи с использованием его в качестве лечебного фактора.

В настоящее время голодание рассматривается как состояние умеренного стресса, связанного с адаптивной активизацией биосинтеза гормонов надпочечников, которые оказывают прямое (активизирующее) и непрямое (сберегающее) влияние на жизненно важные ферментные системы организма.

Голодание по своему происхождению может быть физиологическим и патологическим. *Физиологическое голодание* периодически повторяется у некоторых видов животных в связи с особыми условиями их обитания или развития. Примером физиологического голодания является зимняя спячка у некоторых млекопитающих (ежи, суслики), рыб, пресмыкающихся. Наиболее широкое распространение имеет *патологическое голодание*. Различают голодание *полное, неполное* (количественное недоедание) и *частичное* (качественное). Полное голодание может быть без ограничения воды и с ограничением или вовсе без воды (*абсолютное голодание*). Неполное голодание развивается в том случае, когда в организм поступают все питательные вещества, но в недостаточном по калорийности количестве. Частичное голодание наблюдается при недостаточном поступлении с пищей одного или нескольких пищевых компонентов (белки, жиры, углеводы, витамины) при нормальной энергетической ценности ее. Часто эти две формы голодания комбинируются.

ПОЛНОЕ ГОЛОДАНИЕ

Причины, условия развития, длительность голодания. Причины полного голодания, как и других его видов, могут быть внешними и внутренними. Внешние причины – отсутствие пищи.

Ежегодная смертность от голода превышает 50 млн человек. Наибольший урон голод и недоедание наносят детям.

Внутренние причины – пороки развития у детей, заболевания органов пищеварительной системы, инфекционные процессы, анорексия (патологическое отсутствие аппетита).

В развитии голодания, его продолжительности и, следовательно, продолжительности жизни организма, существенное значение имеют *внешние и внутренние условия*. Продолжительность жизни при голодании уменьшают те внешние условия, которые увеличивают потерю тепла, повышая энергетические траты организма на поддержание температуры тела (низкая температура окружающей среды, высокие влажность и скорость движения воздуха, активные движения). Из 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.

Установка основного обмена, как известно, в определенной мере зависит от удельной поверхности, т.е. от соотношения между площадью поверхности тела и его массой. Чем больше удельная поверхность, тем значительнее расходование энергии и, следовательно, напряженнее обменные процессы в тканях для обеспечения гомойотермии. Этот закон поверхности объясняет, почему продолжительность голодания и жизни у мелких животных меньше, чем у крупных. Правда, этот закон требует существенных поправок в связи со спецификой наружного покрова, массой тела у разных животных, характером поведения (дикие и домашние животные). Так, мелкие птицы при голодании живут лишь 1–2 дня, а кондоры – 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 считают 65–70 дней. Небольшие размеры тела и менее совершенная регуляция обмена и теплообмена объясняют быструю смерть новорожденных при голодании. Так, трехдневный щенок может голодать лишь 3 дня и погибнуть при потере 17–20% от массы тела, а взрослая собака – 40–60 дней до потери около 50% массы тела. Возрастное снижение уровня основного обмена определяет большую продолжительность голодания у старых людей и животных. Помимо всех этих факторов продолжительность голодания определяется индивидуальными особенностями, связанными с характером нервно-гуморальной регуляции и реактивностью индивидуума.

Периоды голодания. По клиническим проявлениям полное голодание можно разделить на четыре периода: *безразличия*; *возбуждения*, нарастающего по мере усиления чувства голода; *угнетения* (самый длительный); *параличей* и *гибели животного*.

Более глубокое представление об особенностях разных периодов голодания дает патофизиологическая характеристика, учитывающая состояние обмена веществ и энергии. На основании этой характеристики голодание можно подразделить на три периода: неэкономного расходования энергии; максимального приспособления; тканевого распада, интоксикации и гибели (терминальный период).

Продолжительность каждого периода различна в зависимости от вида животного. У человека *первый период* длится 2–4 дня, *второй* – фактически определяет срок голодания и может продолжаться 40–50 дней, *третий* – 3–5 дней.

Основные проявления голодания. Одним из ранних и наиболее тягостных проявлений голодания является чувство голода, обусловленное возбуждением пищевого центра. Ощущение голода при полном голодании может исчезнуть через несколько дней после начала голодания, причем угнетение пищевого центра в дальнейшем может быть настолько глубоким, что для его возбуждения необходимы специальные мероприятия. При неполном голодании возбуждение пищевого центра все время поддерживается и чувство голода периодически возобновляется.

Голодание сопровождается уменьшением массы тела. В первом периоде масса снижается значительно в результате неэкономного расходования энергии и выделения экскрементов. Во втором периоде темп снижения массы тела уменьшается и составляет ежедневно 0,5–1%. Поэтому, зная исходную массу и ежедневную потерю, можно приблизительно рассчитать предельную продолжительность голодания. В третьем периоде снижение массы вновь усиливается.

Масса различных органов уменьшается неодинаково (рис. 15.1). Наиболее интенсивно теряет массу жировая ткань (97%), а наиме-



Рис. 15.1. Уменьшение (%) массы органов при полном голодании.

нее – сердце (3,6%) и нервная ткань (3,9%). Весьма малая потеря массы мозга и сердца при голодании свидетельствует о том, что в голодающем организме продолжает осуществляться сложная регуляция промежуточного обмена веществ и процессов между органами, обеспечивающая в первую очередь пластическим и энергетическим материалами жизненно важные постоянно работающие органы.

На 6–8-й день голодания в желудочном соке увеличивается количество азотистых веществ – альбуминов и глобулинов. Белки после расщепления всасываются в кровь и идут на построение жизненно важных органов. Этот процесс является результатом включения при голодании приспособительных механизмов, обеспечивающих повторное использование белков для синтетических процессов.

При голодании наблюдаются и другие процессы, характеризующие адаптацию организма к необычным условиям существования и свидетельствующие о переходе на эндогенное питание. Так, в ранние сроки голодания активизируются гликолитические и липолитические ферменты, затем повышается активность ферментов переаминирования. К концу голодания повышается активность лизосомальных гидролаз, что указывает на нарушение целости липопротеидной мембраны лизосом.

Изменение ферментной активности в органах при голодании может быть связано с изменением изоферментных спектров. Такие данные имеются в отношении глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), фосфоглюконатдегидрогеназы (ФГД), занимающих ключевое положение в пентозофосфатном цикле. При голодании снижается как общая активность этих ферментов, так и активность их отдельных изоферментов, причем угнетение происходит за счет высокоактивных фракций. Причины снижения активности изоферментов, по-видимому, связаны с изменением механизмов генетической регуляции их синтеза, а также устранением субстратной индукции. Несомненную роль при этом играют также дефицит аминокислот и нарушение их оптимального соотношения в организме.

Об изменениях при голодании в генетическом аппарате клетки, контролирующем процессы белкового синтеза, свидетельствуют данные об изменении первичной структуры ферментов. Так, мышечная альдолаза голодающих кроликов характеризуется снижением количества серосодержащих аминокислот, увеличением содержания аланина и изменением пептидных карт апоферментов.

Особенности белкового синтеза при голодании частично могут быть объяснены теми изменениями, которые претерпевает в этих условиях транспортная РНК (тРНК), акцепторная способность которой по отношению к таким аминокислотам, как тирозин, лейцин, метионин, глицин, снижается. Возможно, при голодании на участках молекулы тРНК, ответственной за взаимодействие с аминоацилсинтетазами, происходят конформационные изменения, снижающие биологическую активность тРНК в целом.

Обмен веществ при голодании. В общих чертах первый период голодания характеризуется усиленным расходованием углеводов, в связи с чем дыхательный коэффициент повышается, приближаясь к 1. Уровень глюкозы в крови снижается (ниже 3 ммоль/л), что ведет к снижению секреции инсулина, повышению активности α-клеток и выделению глюкагона. Стимулируется гликокортикоидная функция коры надпочечников, что влечет за собой усиление катаболизма белков и гликонеогенеза. Содержание гликогена в печени быстро снижается, но он не исчезает полностью, образуясь вследствие усиления процессов гликонеогенеза. В связи с угнетением секреции инсулина в печени ослабляется эффективность цикла Кребса, снижается уровень окислительного фосфорилирования, что отражается на энергетическом обмене клеток. Конкурентное торможение глюкокортикоидами скорости гексокиназной реакции снижает усвоение глюкозы клетками печени.

В начале первого периода голодания основной обмен может быть несколько повышен, к концу, по мере перехода на экономное расходование энергии, снижается на 10–20% и остается на этом уровне и во втором периоде, несколько увеличиваясь лишь в третьем. Снижение основного обмена при голодании отражает глубокую перестройку обменных процессов, направленную на экономное расходование энергетических ресурсов. Определенную роль при этом играет угнетение функции щитовидной железы.

Показательно, что параллельно снижению массы тела и печени снижается содержание митохондриального белка. Однако объясняется это снижение не только уменьшением количества митохондрий. При голодании системы окисления и аккумулирования энергии могут перестраиваться на более экономное расходование энергетических ресурсов с повышением эффективности их использования.

Выделение азота с мочой уменьшается уже на 2–3-й день голодания (с 12–14 г до 10 г в сутки). Затем на 5–6-й день голодания, когда запасы углеводов исчерпываются и происходит переключение обмена на жиры, наблюдается кратковременное повышение выделения азота с мочой, после чего оно снижается до 7–4 г, отражая экономное расходование белков. Ослабевает интенсивность дезаминирования и переаминирования аминокислот в печени, снижается биосинтез аминокислот из α-кетокислот и аммиака. Однако все эти процессы не могут сбалансировать распад белков – развивается отрицательный азотистый баланс.

Во втором, самом длительном, периоде голодания дыхательный коэффициент снижается до 0,7, что отражает преимущественное окисление жиров. Около 80% энергии организм получает вследствие окисления жиров, 3% – при окислении глюкозы и 13% – окислением белков.

Весь запас гликогена расходуется на энергетические потребности организма в течение не более 6 ч голодания. Далее отмечается

активация обмена в жировой ткани. Вследствие низкого уровня инсулина снижается доставка глюкозы в липоциты и возникает недостаток глицерина для синтеза триглицеридов. Вместе с тем преобладание действия глюкагона и катехоламинов активизирует аденилатциклазную систему и 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), наступает уменьшение притока глюкозы. В печени и мышцах повышается уровень свободных жирных кислот и стимулируется транспорт их через митохондриальные мембраны к участкам окисления. Липогенез и синтез жирных кислот в печени заторможен, однако в связи с дефицитом белков и недостаточным образованием липопротеинов происходят задержка триглицеридов в печени и развитие жировой инфильтрации.

При истощении гликогена, в связи с уменьшением поступления ацетил-СоА из гликолитического пути и снижении уровня малонил-СоА, подавляющего транспорт липидов в митохондрии, начинается продукция *кетоновых тел*. В течение 12–24 ч голодания интенсификация процессов β-окисления выражается в нарастании концентрации кетоновых тел в крови с 0,2 до 0,3 мМ. Эти изменения наблюдаются, несмотря на возросшую потребность периферических тканей в дополнительном источнике энергии. При голодании 48–72 ч уровень кетоновых тел достигает 3 мМ. Поскольку усиление кетогенеза может привести к кетоацидозу, включаются регуляторные механизмы, тормозящие дальнейшую продукцию кетоновых тел.

Повышение уровня кетоновых тел в крови по принципу обратной связи оказывает антилиполитическое влияние на жировую ткань.

Катаболизм эндогенных энергетических запасов направлен на обеспечение основного обмена, функций жизненно важных органов, особенно головного мозга, который потребляет 1600–1800 кДж/сут, что обеспечивается при распаде 100–150 г глюкозы. При голодании утилизация глюкозы мозгом может снижаться до $^1/_4$ нормы, 40% потребности в субстратах покрывается за счет метаболитов жирных кислот. У тучных на 3-й неделе голодания β-оксибутират и ацетон обеспечивают более половины энергетических затрат мозга.

В почках отмечается интенсивный *глюконеогенез*. Ежедневно продуцируется около 80 г глюкозы, причем половина этого количества образуется за счет аминокислот (белковый катаболизм) и глицерина (катаболизм жиров). Освобождающийся при дезаминировании аммиак расходуется на связывание кетоновых тел, образующихся в результате недоокисления жиров и белков. Вследствие этого развивается негазовый ацидоз, усиливается выделение аммонийных солей с мочой. Как уже было сказано, основной обмен в этот период снижен, азотистый баланс отрицательный. Вместе с тем сохраняется

возможность синтеза жизненно необходимых белковых структур вследствие распада других белков. Происходит глубокая перестройка обменных процессов, направленная на лучшее использование резервных веществ, органические потребности тех органов, которые имеют меньшее значение для сохранения жизни.

Третий, терминальный, период голодания характеризуется резким усилением распада белков жизненно важных органов, расходуемых в качестве энергетического материала. Дыхательный коэффициент равен 0,8. Увеличивается выведение с мочой азота, калия, серы, фосфора; соотношение азота, калия и фосфора в моче такое же, как и в протоплазме мышечных волокон. Это свидетельствует о распаде не только легко мобилизуемых, но и стабильных белков мышечной ткани. Возникают деструктивные изменения в митохондриях. В связи с накоплением хлоридов и повышением тканевой осмотической концентрации, а также в результате снижения онкотического давления крови происходит задержка воды (кахектический отек). Нарушение трофики тканей и снижение общей резистентности проявляются иногда в виде пролежней и участков некроза на коже и слизистой оболочке, возникновением кератита.

Непосредственной причиной, вызывающей нарушения обмена при голодании, является расстройство ферментных систем, которое связано с трудностью восстановления белков – ферментов, разрушающихся в процессе голодания. Причем скорость распада и восстановления различных ферментных систем неодинакова и изменение их функции происходит неравномерно. Так, активность катепсинов почти не изменяется, а окислительных ферментов нарушается уже в первый период. Возникает дискоординация в процессах обмена, строго согласованных в норме. Возможно накопление промежуточных продуктов с токсическим действием.

Органы и системы при голодании. Теплопродукция поддерживается в течение всего голодания на минимальном уровне и снижается к концу третьего периода. Теплоотдача несколько сокращается. Температура тела мало меняется, оставаясь на нижней границе нормы и лишь в конце снижается до 30–28°С, что было установлено в опыте В.В.Пашутина.

Другие жизненные функции организма в течение первого и второго периодов голодания также сохраняются в пределах, близких к физиологическим. Со стороны нервной системы в первом периоде отмечается возбуждение, особенно пищевого центра. В дальнейшем развивается угнетение, рефлексы снижаются, некоторые условные рефлексы исчезают. При голодании легче развивается шок. Умственная деятельность сохраняется, однако иногда возможно развитие психоза.

В начале голодания повышается функция щитовидной железы, гипофиза, увеличивается секреция кортикотропина и тиротропина, что, в свою очередь, стимулирует надпочечники. Во втором периоде голодания функция большинства эндокринных желез угнетается.

Ведущим фактором в этом процессе является снижение нейросекреции в ядрах гипоталамуса. В 5 раз снижается секреция соматолиберина, что на 40–50% снижает уровень в крови гормона роста. Такие же изменения происходят с фоллитропином и фоллиберином гипофиза.

В системе кровообращения и дыхания особых нарушений не наблюдается. Деятельность пищеварительной системы угнетается. Хотя при оптимальных условиях основные жизненные функции у голодающих не отклоняются от нормы, прогрессивно развивающаяся недостаточность их регуляции постепенно ограничивает адаптационные возможности организма, что отчетливо проявляется при различных нагрузках. Патоморфологические изменения в различных тканях и органах у лиц, погибших от голодания, невелики и обычно сводятся к атрофии, преимущественно в паренхиматозных органах.

Откармливание даже в начале последнего периода голодания полностью восстанавливает все функции организма. Это свидетельствует о том, что полное голодание не вызывает необратимых изменений. Процесс восстановления идет весьма быстро. При потере 40–50% массы тела в течение месяца восстановление происходит за 2 нед. Появляется 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 следует проводить осторожно.

При *повторном голодании* 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.

Полное голодание без воды протекает так же, как и голодание с водой, но более тяжело и менее длительно (3–6 дней). Если же вода не вводится извне, она черпается из тканей – это оксидационная вода.

Наибольшее количество воды освобождается из жировых отложений – 100 г жира при окислении отдают 112 г воды, а белки и углеводы примерно вдвое меньше. При этом образуется много продуктов обмена, требующих для своего выведения еще больше воды, и создается порочный круг, ускоряющий гибель животного.

НЕПОЛНОЕ ГОЛОДАНИЕ

Неполное голодание (недоедание) встречается чаще, чем полное. Многие патологические состояния, особенно связанные с нарушениями функций органов пищеварения, сопровождаются голоданием той или иной степени. Социальные бедствия – война, безработица – также приводят к недоеданию.

Неполное голодание возникает в тех случаях, когда организм хронически недополучает с пищей необходимое для энергетических затрат количество энергии, например, вместо 10 467–10 454 кДж (2500–3500 ккал) он получает 8374–6280 кДж (2000–1500 ккал и меньше). В связи с тем что такое голодание продолжается длительно, развиваются приспособительные механизмы. Так, основной обмен снижается более значительно, чем при полном голодании (на 30–35% вместо 10–20%). Организм чрезвычайно экономно тратит энергетические ресурсы. Медленно уменьшается масса тела, что иногда маскируется задержкой воды. Вместе с тем в тканях развиваются процессы дегенеративного характера. При неполном голодании изменения тяжелее, чем при полном, так как протекает оно более длительно. Смерть наступает при потере около 40% массы тела. Уменьшение содержания белков крови снижает онкотическое давление, что может привести к развитию отеков.

Дыхательный коэффициент снижается незначительно. Кровь становится гидремичной, нередко появляется анемия. Со стороны системы кровообращения отмечаются брадикардия, снижение артериального давления. Ослабляется дыхание. Половой инстинкт угнетается.

ЧАСТИЧНОЕ ГОЛОДАНИЕ

При **недостатке** в пище **углеводов** основные нарушения связаны с усилением кетогенеза в печени, куда транспортируются жиры вследствие ее обеднения гликогеном. **Недостаточное поступление** в организм **жиров** в энергетическом отношении может быть восполнено углеводами и белками. Однако для обеспечения пластических процессов необходимо вводить хотя бы минимальное количество жира (5–6 г), которое содержит незаменимые жирные кислоты – арахидоновую, линолевую и линоленовую. Следует также учитывать, что с жирами поступают жирорастворимые витамины и поэтому жировое голодание неотделимо от витаминного.

Белковое голодание наступает в тех случаях, когда количество белков, поступающих с пищей, не обеспечивает в организме азотистое равновесие. Закон изодинамии Рубнера, устанавливающий зависимость интенсивности обмена от величины поверхности животного, в отношении белков неприменим. Для обеспечения пластических процессов необходимо вводить белки. Потребность в белках непостоянна и зависит от физиологического состояния организма, а также от качества вводимых белков.

При отсутствии даже одной из незаменимых аминокислот (аргинина, гистидина, лейцина, изолейцина, лизина, триптофана, треонина, фенилаланина, метионина, валина) в пище азотистый баланс становится отрицательным.

Длительное недоедание с преимущественным недостатком в пище белков приводит к белково-калорийной недостаточности. Она была широко распространена во время блокады в Ленинграде, где

получила название *алиментарной дистрофии*. Заболевание начиналось при снижении энергетической ценности пищи на 50%. Недостаток полноценного белка, холод, физическое переутомление и нервно-психологическое перенапряжение — вот основные этиологические факторы алиментарной дистрофии.

В тропических и полутропических странах Африки, Индии, Центральной и Южной Америки этот патологический процесс получил название *алиментарного маразма и квашиоркора*. В этих условиях хроническая белково-калорийная недостаточность усугубляется влиянием неблагоприятных природных условий (сильная инсоляция, высокая температура, влажность), тяжелого физического труда, инфекционных заболеваний, особенно поражающих желудочно-кишечный тракт.

В развитии алиментарного маразма имеется длительный период «сбалансированного голодания», когда гомеостаз поддерживается за счет уменьшения энергетических затрат и снижения основного обмена на 15–20 и даже 30%. Однако необходимость выполнения физической работы не может компенсироваться калорийностью пищи и тогда расходуются собственные запасы организма. Снижаются содержание сахара, холестерина и нейтрального жира в крови. Гипопротеинемия приводит к отекам. Развиваются асцит, анемия, брадикардия, гипотония, нарушается секреторная и моторная деятельность желудочно-кишечного тракта. Постепенно наступает дистрофия органов и тканей.

Нарушение синтеза гормонов выражается в различных эндокринопатиях. Появляются симптомы микседемы, гипофизарной кахексии, гипогонадизма, со стороны нервной системы при алиментарном маразме могут наблюдаться явления паркинсонизма, снижение памяти, возможен распад личности, изменения морального облика. Снижается устойчивость к инфекционным заболеваниям.

Алиментарный маразм у детей, у которых с возрастом растет потребность в белках, развивается быстрее, чем у взрослых, и нередко является непосредственной причиной гибели. Дети при белково-калорийной недостаточности отстают в росте и психическом развитии, у них обнаруживаются депигментация волос, кожи, мышечное истощение, гепатомегалия, отеки. Отягощает развитие заболевания гиповитаминоз А, Д, В.

Особенно пагубное влияние оказывает такое голодание на развитие нервной системы у детей в возрасте 6 мес.–3 года, когда интенсивно растут нервные клетки, осуществляются миелинизация и гликогенез, устанавливаются нервные связи.

Белковая недостаточность у детей при условии достаточной калорийности пищи приводит к заболеванию, которое получило название квашиоркор («красный мальчик»).

Дефицит незаменимых аминокислот, а также витаминов приводит к развитию явлений, характерных для пеллагры, бери-бери,

Длительная белковая недостаточность сопровождается угнетением синтеза нуклеопротеидов, белков, снижением активности ферментов. Это ведет к уменьшению числа клеток в органах, развитию атрофических процессов в костном мозге, органах пищеварительной системы. Замедляется рост и развитие костей. Нарушается всасывание витаминов и железа в пищевом канале. Создаются условия для развития анемии, снижается основной обмен.

Нарушение кератизации кожного эпидермиса и интенсивное облущение кожи дали повод для названия «красный мальчик». Нередко развитие жировой инфильтрации печени. Поджелудочная железа подвергается гиалинозу и фиброзу, в связи с чем снижается образование пищеварительных ферментов, иногда развивается сахарный диабет. Дистрофические изменения распространяются на печень, сердце. Спасти ребенка может только рациональное питание.

Минеральное голодание в чистой форме можно наблюдать лишь в экспериментальных условиях. При недостаточном поступлении в организм натрия хлорида у животных теряется аппетит, расстраиваются секреторные процессы, нарушаются синтез белков, а также функции печени, пищевого канала, почек.

Снижается осмотическое давление крови, повышается поступление воды в клетки, падает артериальное давление, нарушается сердечная деятельность, развивается мышечная слабость.

При недостаточном поступлении в организм калия снижается возбудимость нервных и мышечных клеток, падает сосудистый тонус, появляется аритмия. Пониженное содержание в пище кальция *может привести к тетании; железа – к развитию гипохромной анемии*, тканевой гипоксии; кобальта – замедлению созревания нормобластов и выходу зрелых эритроцитов в периферическую кровь; фтора – нарушению костеобразования и развитию кариеса; йода – развитию эндемического зоба и гипотиреоза.

Водное голодание вызывает наиболее тяжелые изменения в организме. Уже через 1–2 дня животное отказывается принимать пищу и переходит на абсолютное голодание. В организме активизируются катаболические процессы, накапливаются продукты распада, развивается интоксикация. Животные погибают значительно быстрее, чем при полном голодании.

Одной из форм качественного голодания является *витаминная недостаточность* (авитаминозы, гиповитаминозы), которая может быть экзогенной (вследствие отсутствия или низкого содержания витаминов в пище) или эндогенной.

Экзогенная витаминная недостаточность может возникать в связи с сезонными изменениями содержания витаминов в пище, неправильным хранением и обработкой пищевых продуктов, повышением потребности в витаминах при неизменном содержании их в пище. Так, в холодное время года организм может испытывать недостаток тиамина. В условиях Севера скорее развивается недостаточность ретинола, кальциферола и витаминов группы В.

Интенсивная физическая работа повышает потребность в витаминах группы В. При обильном потоотделении (горячие цеха) теряются водорастворимые витамины. Потребность в витаминах увеличивается в связи с беременностью и лактацией.

Эндогенная витаминная недостаточность возникает, например, при нарушении всасывания витаминов в пищевом канале. Это может быть связано с недостаточностью кишечной липазы или желчи, нарушением активного транспорта витаминов через кишечную стенку. Витаминное голодание возникает в органах-мишенях при нарушении превращения витамина в активную форму, в коферменты. Определенную роль при этом играет и нарушение синтеза апоферментов, поскольку витамины, взаимодействуя с апоферментами, проявляют свое специфическое действие. Витаминная недостаточность может развиваться также при опухолевом росте, лейкозах, некоторых энзимопатиях, эндокринных заболеваниях (например, при тиреотоксикозе). К таким же последствиям приводит поступление с пищей антагонистов витаминов (антивитаминов), например, содержащегося в сыром яичном белке гликопротеида авидина – антагониста биотина (витамина Н).

Возникновение витаминной недостаточности при одной и той же степени обеспеченности организма витаминами зависит от синергизма и антагонизма в действии некоторых витаминов. Так, синергизм, задерживающий витаминную недостаточность, имеется между аскорбиновой кислотой и тиамином. Антагонистами являются токоферол и пиридоксин.

Проявления *разных видов витаминной недостаточности* имеют общие черты. Многие водорастворимые витамины являются компонентами различных коферментов, поэтому дефицит витаминов сопровождается разнообразными нарушениями в обмене веществ. Отмечаются снижение массы тела, иммунологической реактивности, мышечная слабость, задержка роста. Нередко при этом наблюдаются поражения нервной (авитаминозы B_1, B_6, B_{12}, PP), эндокринной (недостаток витамина B_1, B_5, E) систем, пищевого канала (дефицит витаминов B_1, PP). Вместе с тем преимущественный недостаток какого-либо витамина сопровождается специфическими для этого витамина нарушениями.

ЛЕЧЕБНОЕ ГОЛОДАНИЕ

В настоящее время голодание применяют как неспецифический метод лечения некоторых заболеваний, в том числе аллергических, сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, кожных, психических, ожирения, болезней суставов.

Патофизиологически применение полного голодания разной продолжительности (от 1–7 до 15–35 дней) основано на общепринятых представлениях о том, что голодание наряду с собственно патологическими изменениями в организме вызывает и защитно-приспособительные реакции.

Дозированное голодание, усиливая процессы диссимиляции, способствует выведению из организма всяких излишков и «шлаков». Это прежде всего касается патологических отложений жира, солей, продуктов обмена. Переходя на эндогенное питание, организм расходует собственные жиры, углеводы и белки. Вместе с этим усиливаются восстановительные процессы, что приводит к обновлению, как и омоложению, организма. Лечебное голодание имеет ту же периодизацию, что и патологическое, однако последний завершающий период является периодом компенсации, когда улучшается общее самочувствие, исчезает слабость, появляется аппетит. Такое отличие от патологического голодания связано с мероприятиями, проводимыми в течение лечебного голодания для борьбы с ацидозом и выведения «шлаков», которые усиливают патологические проявления при обычном голодании.

Глава XVI. ЛИХОРАДКА

Лихорадка – типический патологический процесс, одним из признаков которого является изменение теплорегуляции и повышение температуры тела. В эволюции лихорадка возникла как реакция организма, на инфекцию и потому кроме повышения температуры тела при этом процессе наблюдаются и другие явления, характерные для инфекционной патологии. Интоксикация и самоперегревание создают сложную картину, в которой явления повреждения сочетаются с защитными реакциями.

В норме терморегуляция осуществляется рефлекторно. На периферии (кожа, внутренние органы) имеются холодовые и тепловые рецепторы, которые воспринимают температурные колебания внешней и внутренней среды и с которых поступает информация в центр теплорегуляции, расположенный в гипоталамусе. Находящиеся здесь нейроны обладают и непосредственной чувствительностью как к теплу, так и к холоду. Интеграция температурных сигналов и температуры самого гипоталамуса формирует эффекторные импульсы, проходящие преимущественно по симпатическим нервам и определяющие состояние обмена веществ, интенсивность периферического кровообращения, дрожь, одышку. Лихорадка начинается с изменения этого рефлекторного механизма и установления температуры на другом, более высоком, уровне.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛИХОРАДКИ

Способность регулировать постоянство температуры тела в филогенезе развилась довольно поздно. Она появилась у животных, у которых был хорошо развит головной мозг. В соответствии с этим и способность «лихорадить» отмечается только у высших гомойотермных животных. Животные, не обладающие устойчивой гомойотермией, на действие патогенных факторов отвечают лишь слабой и нетипичной лихорадочной реакцией. Наиболее выражена такая реакция у хищников, приматов и в особенности у человека.

В онтогенезе того или иного вида животных способность развивать лихорадочную реакцию формируется по-разному в зависимости от степени развития центральной нервной системы к моменту рождения. Зрелорождающие животные (копытные, морские свинки, некоторые виды птиц) обладают способностью удерживать на постоянном уровне свою температуру уже с первых часов самостоятельной жизни. Детеныши плотоядных, новорожденные дети не сразу приспосабливаются к поддержанию своей температуры на постоянном уровне. Терморегуляция у них развивается постепенно. *Недоношенные дети* не способны к гомойотермии и реагируют на температуру внешней среды как пойкилотермные; легко перегреваются и охлаждаются. Новорожденные

...и крольчата в первые 2 месяца жизни реагируют слабой и атипичной ...ихорадкой. У детей в возрасте 3–4 мес. пневмония протекает при субфебриль-...температуре или вообще без повышения температуры. Отсутствие ли-...радки у детей раннего возраста объясняется прежде всего тем, что у них еще ...сформирована физическая терморегуляция, т.е. способность быстро и эффективно ...регулировать теплоотдачу. Лихорадка не возникает и при повышенном тепло-...образовании, пока еще не выработалась сосудосуживающая реакция кожи.

ЭТИОЛОГИЯ

Различают инфекционные и неинфекционные причины ли-...радки. В процессе эволюции лихорадочная реакция выработалась ...прежде всего как ответ на проникновение в организм микроорганиз-...мов и их токсинов. В то же время известно, что она может возник-...нуть и при попадании в организм веществ, не имеющих отношения ...к инфекции, например, при переливании крови, при введении бел-...ков и липидов с целью парентерального питания.

Пирогенные вещества. Пирогенными (жаронесущими) вещества-...ми называются такие вещества, которые, попадая в организм извне ...или образуясь внутри него, вызывают лихорадку. По происхождению ...пирогенные вещества разделяются на *экзогенные* (бактериальные, ...небактериальные) и *эндогенные* (лейкоцитарные), а по механизму ...действия — на *первичные* и *вторичные*. Первичные пирогены, прони-...кая в организм, еще не вызывают лихорадки, а только инициируют ...этот процесс, побуждая собственные клетки к выработке специаль-...ных белковых веществ (вторичные пирогены), которые, в свою ...очередь, воздействуют на механизмы терморегуляции и приводят ...к лихорадке.

Первичные пирогены проникают в организм вместе с микроба-...ми и представляют собой не что иное, как бактериальные токсины. ...Лучше всего в этом отношении изучены эндотоксины грамотрица-...тельных бактерий. Установлено, что они представляют собой липо-...полисахариды — сложные биополимеры, в которых различают три ...части — две полисахаридные и одну липидную. Способность вызы-...вать интоксикацию и лихорадку принадлежит последней (липо-...иду А). Изучение пирогенных свойств эндотоксина показало, что уже ...в количестве 0,0001 мкг/кг он может вызвать лихорадку у кролика. ...Человек, а среди животных собака и лошадь примерно одинаково ...чувствительны к пирогенному воздействию эндотоксина.

Интерес к эндотоксину резко возрос, когда было отмечено, что под его ...влиянием у животных и у человека облегчается течение ряда заболеваний, ...в том числе опухолей, сифилиса мозга и др. В связи с этим бактериальные ...пирогены стали применять в клинике. Трудность, однако, заключалась ...в том, что *такие пирогены вместе с лихорадкой вызывали и явления интокси-...кации* в виде геморрагического шока, тромбоза, поражений кожи по типу ...феномена Шварцмана и т.д. В связи с этим отрабатывалась такая технолo-...гия получения пирогена, чтобы его благоприятное действие (пирогенное,

лечебное) сохранялось, а токсическое в то же время устранялось. Это удалось только отчасти.

Исходным материалом для получения пирогенов как лекарственных средств послужили грамотрицательные бактерии. Отечественный препарат пирогенал получен из *Pseudomonas aerugenosa*, швейцарский пирексаль был выделен из *Salmonella abortus equi*. Для того чтобы вызвать лихорадку у человека, надо ввести около 1 мкг пирогенала на 1 кг массы тела. Температура повышается через 40–90 мин после парентерального введения пирогенала и удерживается 6–9 ч.

В последнее время пирогены получены синтетическим путем. При этом вновь было установлено, что биологическая активность вещества определяется частью макромолекулы, которая получила название липоид А.

Первичные пирогены могут образовываться в самом организме независимо от микроорганизмов (лихорадка при переломе костей, при переливании крови, при инфаркте миокарда). Эти «жаропонижающие» вещества образуются при повреждении или разрушении собственных тканей и оказывают на организм действие, аналогичное действию «истинных», т.е. микробных пирогенов.

Механизм лихорадки, вызываемой микроорганизмами, продуцирующими экзотоксины (дифтерия, столбняк), еще не изучен. Вирусы, риккетсии, спирохеты также обусловливают заболевания, сопровождающиеся повышением температуры, но наличие пирогена в них не установлено.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез лихорадки заключается в образовании под влиянием первичных пирогенов вторичных пирогенов. Этот процесс совершается прежде всего в *макрофагоцитах* (фиксированных и подвижных), а также в *нейтрофильных гранулоцитах*. Синтез вторичных пирогенов был показан в опытах *in vitro*. Если к культивируемым лейкоцитам добавить первичный пироген, то вскоре в культуральной жидкости образуется вещество, введение которого в организм повышает температуру тела. При инъекции этого вещества непосредственно в гипоталамус, в котором расположен тепловой центр, лихорадка развивается уже при применении весьма незначительных количеств.

Синтез вторичных пирогенов закодирован в геноме лейкоцитов. Если образование белков блокировать актиномицином D или пурамицином, то синтез пирогена не происходит. Биосинтез пирогенов в лейкоцитах отмечается после действия на них первичных (бактериальных) пирогенов, активизируя тем самым метаболические процессы в них. Такое действие первичные пирогены оказывают через рецепторы на мембранах клеток, либо при проникновении токсина внутрь макрофагов путем фагоцитоза или пиноцитоза. Этот процесс, по-видимому, не является строго специфичным, потому что синтез вторичных пирогенов может быть индуцирован и други-

ществами, в том числе гормонами. Известно, что у женщин во время нормального менструального цикла от овуляции до первых дней менструации температура тела повышается на 0,4–0,9°С. Относительно неинфекционных пирогенов, т.е. веществ, которые проникают в организм со стерильным материалом или образуются в организме вне инфекционного процесса (аллергия), следует допустить такую же возможность, т.е. активацию макрофагов в направлении синтеза пирогена.

В последнее время представление об эндогенных (вторичных) пирогенах изменилось, так как было доказано, что способностью повышать температуру обладает интерлейкин-1, который, кроме пирогенного, оказывает еще целый ряд эффектов.

Интерлейкин-1 – гормоноподобный белок с относительной молекулярной массой 14 000. Он выделяется макрофагами при их активации и затем оказывает специфическое влияние на целый ряд систем, в том числе и на нервную. Клетками-мишенями интерлейкина-1 (ИЛ-1) являются также лимфоциты, гепатоциты, фибробласты, эндотелиоциты, миоциты. Допускают, что на мембранах всех перечисленных клеток имеются рецепторы для ИЛ-1. Таким образом, выброс ИЛ-1 вызывает не только повышение температуры, но вовлекает в процесс и другие системы, обусловливающие не только температурные, но и не температурные проявления лихорадки (см. ниже).

Последовательность событий в патогенезе лихорадки представлена на рисунке 16.1. Процесс начинается с попадания в организм микроорганизмов, а вместе с ними пирогенов, которые являются их компонентами. Последние оказывают воздействие на макрофаги и нейтрофилы, а те, в свою очередь, начинают синтезировать интерлейкин-1. Циркулирующий в крови интерлейкин-1 имеет целый ряд мишеней, в том числе и гипоталамус, в котором расположен центр теплорегуляции. Непосредственно в контакт с нейронами этого центра интерлейкин-1 не вступает, так как не проникает через гематоэнцефалический барьер. Однако под его влиянием на уровне мозговых артериол и капилляров образуются простагландины E_1 и E_2 (медиаторы лихорадки), которые могут проникать через этот барьер, они-то и воздействуют непосредственно на центр терморегуляции. В результате этого меняется «установочная точка» указанного центра и температура тела устанавливается на более высоком уровне, на котором удерживается в течение всего времени, пока продолжается синтез интерлейкина-1.

Центры терморегуляции и их роль в развитии лихорадки. Главным центром терморегуляции является гипоталамическая область, хотя и другие отделы центральной нервной системы от сегментарных центров спинного мозга до коры большого мозга участвуют в терморегуляции. Установлено, что термочувствительные нейроны («холодовые» и «тепловые») расположены преимущественно в предзрительном поле передней гипоталамической области, куда

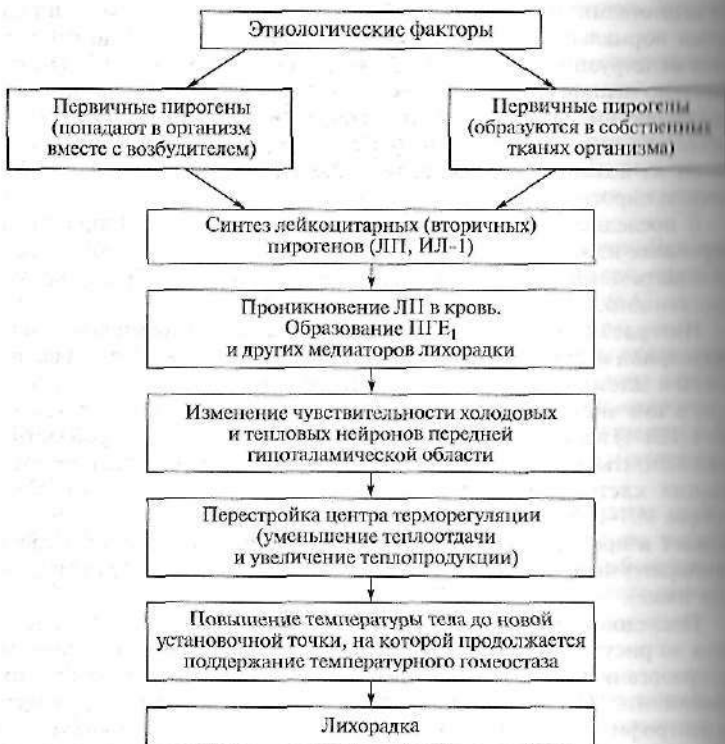


Рис. 16.1. Патогенез лихорадки.

поступает информация от периферических (поверхностных и глубоких) терморецепторов. Эта зона обладает и непосредственной чувствительностью к температурным колебаниям, что подтверждено исследованиями с помощью термодов – тонких трубочек, которые вводят в определенный центр мозга и пропускают по ним теплую или холодную воду. При использовании теплой воды наблюдается перестройка терморегуляции, направленная на выведение тепла: ректальная температура снижается. Если применить холодную воду, то температура тела, наоборот, повышается.

В задней гипоталамической области происходит интеграция температурной информации и формирование эффекторных стимулов, управляющих физической и химической терморегуляцией. В случае разрушения этой области или всего гипоталамуса животные становятся пойкилотермными. При разрушении передней гипоталамической области способность «лихорадить» через некоторое время восстанавливается.

Операции на центральной нервной системе показали значение и других ее отделов. При перерезке мозга выше гипоталамуса у животного сохраняет

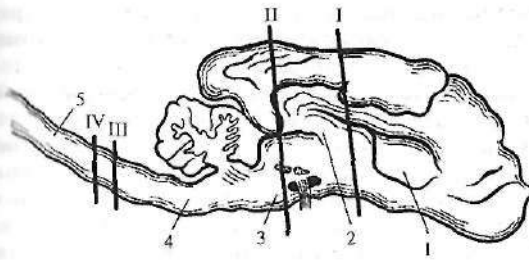


Рис. 16.2. Участие различных отделов центральной нервной системы в терморегуляции.

Разрез I («таламическая» кошка) – терморегуляция сохраняется; разрез II (*«децеребрированная» кошка*) – *терморегуляция отсутствует; разрез III на* уровне CVII («спинальная» кошка) – терморегуляция отсутствует; разрез IV на уровне T1 – физическая терморегуляция исчезает, химическая остается: *1 – полосатое тело, 2 – таламус; 3 – мост; 4 – продолговатый мозг; 5 – спинной мозг.*

ся способность «лихорадить» (рис. 16.2). Перерезка, при которой гипоталамус отделяется от ствола мозга, лишает животное этой способности. Наконец, *при перерезке спинного мозга в грудной области способность «лихорадить»* восстанавливается после выхода животного из состояния спинального шока.

Роль центра терморегуляции заключается в том, чтобы сохранять температурный гомеостаз, уравновешивая процессы теплопродукции и теплоотдачи. Это возможно благодаря тому, что центр терморегуляции функционирует как кибернетическое устройство в точно заданном режиме, и колебания температуры (суточные) допускаются только в узких пределах от «установочной точки». Таким образом, организм теплокровных представляет собой как бы биологический термостат, температура которого зависит от того, на какую точку установлен терморегулятор, т.е. соответствующий центр мозга. Эта установочная точка может быть изменена в 2 случаях: либо при чрезвычайном воздействии (перегревание, гипотермия, замерзание, гипоксия), *когда этот механизм полностью или частично выводится из строя, либо под* влиянием пирогенов, когда установочный механизм не разрушается, а изменяется таким образом, что установочная точка перемещается на более высокий уровень.

На основании тонких электрофизиологических исследований механизм лихорадки можно представить следующим образом. В гипоталамическом центре терморегуляции имеются нейроны трех типов: чувствительные к теплу, чувствительные к холоду и «глухие» к колебаниям температуры. Допускают, что главную роль играют последние. Они генерируют сигналы стандартного характера, которые служат сигналом сравнения для термочувствительных нейронов. В случае, если под влиянием пирогена меняется функция

термонечувствительных нейронов, то изменяются сигнал сравнения и, следовательно, установочная точка температурного гомеостаза, уровень которой этот сигнал определяет.

Есть и другое объяснение формирования установочной точки температуры. Оно заключается в том, что установочная точка определяется первичным состоянием функций теплочувствительных и холодочувствительных нейронов. С помощью микроэлектронной техники было выявлено, что под влиянием пирогена активность холодочувствительных нейронов повышается, а теплочувствительных – снижается. В связи с этим порог чувствительности центра терморегуляции смещается к холоду, и нормальная температура воспринимается как пониженная. В этом случае перекрываются пути отдачи тепла, температура тела повышается и удерживается на этом уровне в течение некоторого времени (на период лихорадки).

Кроме пирогенов, в формировании лихорадочной реакции определенную роль играют и другие вещества, прежде всего *гормоны*. Сами они лихорадки не вызывают, но, оказывая влияние на центр терморегуляции, модулируют его работу, т.е. настраивают на иной лад, повышая или понижая его чувствительность к пирогенам. При тиреотоксикозе инфекционные заболевания обычно протекают с более высокой температурой. У лиц с пониженной функцией щитовидной железы или гипофиза сопутствующие инфекционные заболевания сопровождаются менее выраженной лихорадкой.

Гликокортикоиды (кортизол) тормозят развитие лихорадочной реакции, по-видимому, вследствие того, что они ингибируют метаболические процессы в лейкоцитах, и в том числе образование в них пирогенов.

Стадии лихорадки. Соотношение между теплопродукцией и теплоотдачей. Лихорадочный процесс всегда проходит 3 стадии, в соответствии с чем температурная кривая состоит из трех частей. В I стадии (st. incrementi) температура тела повышается, во II (st. fastigi) – удерживается некоторое время на повышенном уровне, в III (st. decrementi) – снижается до исходного уровня.

I. *Стадия повышения температуры.* Подъем температуры на этой стадии отражает перестройку терморегуляции в том смысле, что теплопродукция превышает теплоотдачу. Изменяется и та, и другая, но главное значение при этом имеет ограничение теплоотдачи, что не только эффективнее относительно скорости разогревания тела, но и экономнее для организма, так как не требует дополнительных энергетических затрат.

Теплоотдача уменьшается в результате сужения периферических сосудов и снижения притока теплой крови к тканям, торможения потоотделения и угнетения испарения, сокращения у животных мышц волосяных луковиц и взъерошивания шерсти, увеличивающей теплоизоляцию. Эквивалентом этой реакции у человека служит появление «гусиной кожи».

Увеличение теплопродукции достигается в результате активизации обмена веществ в мышцах (сократительный термогенез) на фоне повышенного тонуса мышц и мышечной дрожи. *Мышечная дрожь* связана со спазмом периферических сосудов. Из-за уменьшения притока крови температура кожи снижается иногда на несколько градусов. Терморецепторы возбуждаются, возникает ощущение холода – *озноб*. В ответ на это центр терморегуляции посылает эфферентные импульсы к двигательным нейронам – возникает дрожь. Одновременно с этим усиливается и несократительный термогенез, т.е. образование тепла в органах, таких как печень, легкие, мозг. Это является результатом трофического действия нервов на ткань, вследствие которого активируются ферменты, увеличиваются потребление кислорода и выработка тепла.

В разбалансировании теплового гомеостаза определенную роль могут играть также гуморальные факторы. Известно, что некоторые бактериальные токсины обладают способностью разобщать окисление и окислительное фосфорилирование и тем самым способствовать образованию тепла. Этот дополнительный термогенез может ускорить повышение температуры в I стадии лихорадки.

II. *Стадия удержания повышенной температуры.* После того как в I стадии лихорадки температура повысилась до определенного уровня, она удерживается на нем в течение некоторого времени (дни, часы). Так как при этом повышается теплоотдача, то дальнейшего возрастания температуры не происходит. Включение теплоотдачи осуществляется благодаря расширению периферических сосудов; бледность кожи сменяется гиперемией. Кожа становится горячей на ощупь. Возникает ощущение жара.

Поддержание температуры на повышенном уровне объясняется тем, что под влиянием лейкоцитарного пирогена меняется установочная точка центра терморегуляции. На этом уровне возобновляется механизм поддержания постоянства температуры с характерными колебаниями утром и вечером, амплитуда которых значительно превышает таковую в норме (см. рис. 16.3).

По степени повышения температуры во II стадии лихорадки различают следующие ее виды: *субфебрильная* – до 38°С; *умеренная* – 38–39°С; *высокая* – 39–41°С; *гиперпиретическая* – выше 41°С.

Новый уровень температуры, ее колебания в течение суток определяются рядом факторов, из которых решающее значение имеют количество пирогенов и чувствительность к ним центров терморегуляции. Кроме того, имеют значение мощность системы отведения тепла, точность и надежность функциональной и трофической иннервации, образование веществ-разобщителей и, наконец, наличие в организме энергетического запаса материала, прежде всего жира. У истощенных *людей инфекционные болезни могут протекать без лихорадки. У детей* она развивается быстро, у стариков – медленно, до невысокого уровня.

III. *Стадия снижения температуры.* После прекращения действия пирогенов центр терморегуляции приходит в прежнее состоя-



Рис. 16.3. Изменение пульса, дыхания, диуреза на разных стадиях лихорадки

ние, установочная точка температуры опускается до нормального уровня. Накопившееся в организме тепло выводится в результате расширения кожных сосудов, появления обильного пота и частого дыхания. Снижение температуры может быть постепенным, литическим (в течение нескольких суток) или быстрым, критическим (рис. 16.4). В последнем случае возможно слишком резкое расширение сосудов, а при сочетании с интоксикацией может наступить опасный для жизни коллапс (см. ниже).

Типы температурных кривых. Температурная кривая при лихорадке всегда состоит из трех частей – подъема, удержания и снижения, но каждая из них, как и кривая в целом, может иметь свои особенности, которые информируют врача о состоянии больного и имеют дифференциально-диагностическое значение.

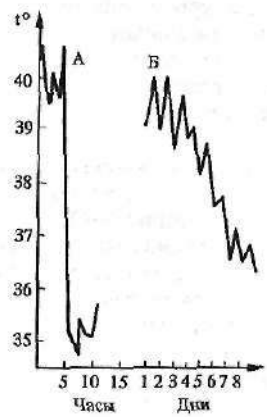


Рис. 16.4. Критическое (А) и литическое (Б) снижение температуры тела в III стадии лихорадки.

На характер температурной кривой могут влиять биологические особенности возбудителя, например цикличность его развития в крови. В этом отношении показательна температурная кривая при малярии (febris intermittens). Так, при трехдневной малярии (malaria tertiana) приступы лихорадки возникают через день, в соответствии с чем температура резко повышается и удерживается на высоте в период от 30–60 мин до 2–3 ч, а затем возвращается к исходному уровню и даже может быть ниже его (рис. 16.5).

Зависимость температурной кривой от возбудителя хорошо прослеживается также на примере лихорадки при возврат-

ном тифе (febris recurens). Спирохета Обермейера при этом фагоцитируется макрофагонитами и размножается в них. По мере накопления в клетках спирохеты прорывают барьер мононуклеарных фагоцитов и заполняют кровь. Этому способствует очередной приступ лихорадки, продолжающийся 6–8 дней, после чего температура критически снижается и наступает период апирексии, который также длится 6–8 дней. Приступы могут повторяться (рис. 16.6).

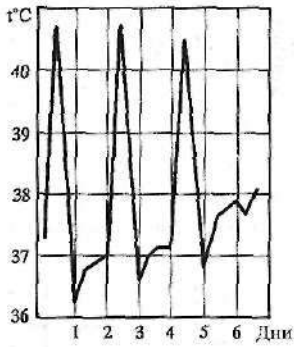


Рис. 16.5. Динамика температурной кривой при малярии.

При крупозном воспалении легких температурная кривая сначала резко поднимается, удерживается в течение 7–9 дней, колеблясь в пределах одного градуса, а затем резко снижается (febris continua) (см. рис. 16.7). При сепсисе (febris hectica) суточные колебания температуры достигают 3–5°С.

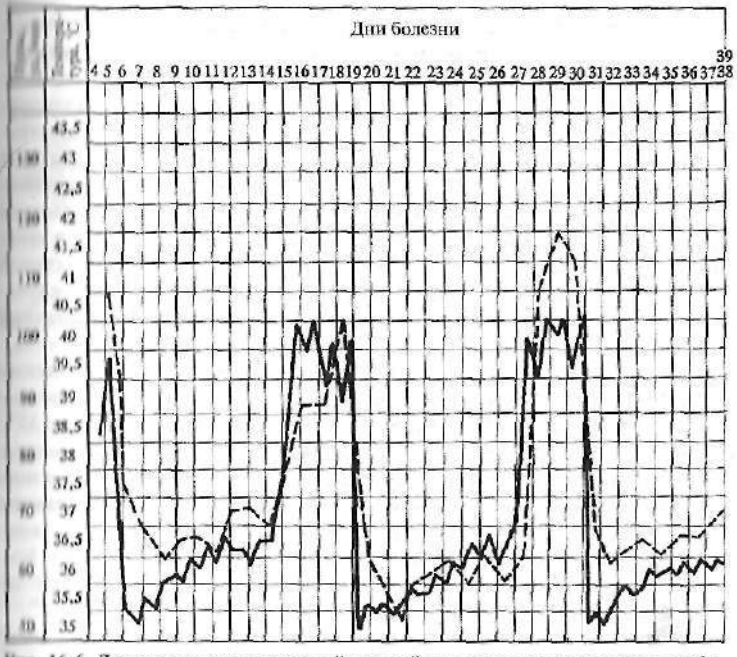


Рис. 16.6. Динамика температурной кривой и пульса при возвратном тифе. Сплошная линия – температура (°С); пунктирная линия – пульс (уд./мин).

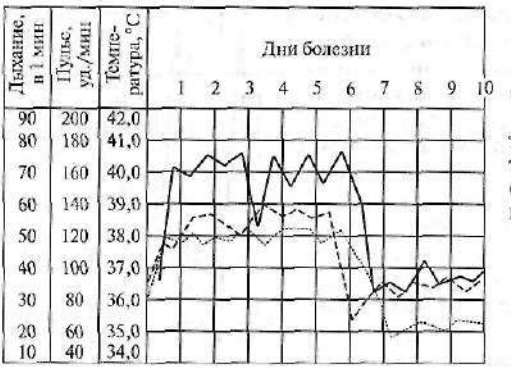


Рис. 16.7. Температура, пульс и дыхание при постоянной лихорадке (крупозная пневмония). Сплошная линия – температура (°С); пунктирная линия – пульс (уд./мин); точечная линия – дыхание (в 1 мин)

Лихорадочные биоритмы зависят не только от возбудителя болезни, но и от организма больного, способности его иммунной системы отвечать на антигенные стимулы, состояния нервной и эндокринной системы, обмена веществ. Следует отметить, что в связи с применением антибиотиков и других препаратов температурные кривые в значительной степени утратили свою типичность.

Гипертермия и ее отличие от лихорадки. От лихорадки следует отличать перегревание, или гипертермию. В этих случаях одинаков только конечный результат, проявляющийся повышением температуры тела. Механизм этих состояний не только различен, но прямо противоположен. Во-первых, при перегревании отсутствует влияние пирогенного вещества, а повышение температуры тела является результатом либо внешнего воздействия, ограничивающего теплоотдачу, либо первичного нарушения деятельности теплового центра. Перегревание организма в результате задержки тепла в организме наблюдается на производствах с высокой температурой окружающей среды или в районах с жарким климатом. В этих случаях ему способствует усиление теплопродукции в связи с мышечной работой.

Компенсация при перегревании заключается в преодолении трудностей в отношении выделения тепла и сохранения теплового гомеостаза. Так как при температуре окружающей среды около 33°С отдача тепла излучением и конвекцией практически прекращается, то этот процесс может осуществляться только путем испарения пота и влаги с дыхательных путей. Однако при высокой влажности окружающего воздуха это тоже становится невозможным, все компенсаторные механизмы оказываются неэффективными, и температура тела повышается, однако это состояние не является лихорадкой.

Температура тела может повышаться и без воздействия средовых факторов в результате первичного нарушения работы теплового центра. Такие случаи наблюдаются при патологии головного мозга,

опухолях, травмах, кровоизлияниях, инфекциях и т.д., что известно в клинике как «гипертермический синдром».

Лихорадка как комплексная температурная и нетемпературная реакция на интерлейкин-1. Лихорадка – патологический процесс, в который вовлечена не только система терморегуляции, но и другие системы, прежде всего иммунная. Это становится понятным, если учесть, что лихорадка в эволюции возникла как реакция на инфекцию. Обращает на себя внимание также связь между лихорадкой и воспалением. Можно даже сказать, что лихорадка, иммунитет (аллергия) и воспаление представляют собой своеобразную триаду, *определяющую ответ на действие микроорганизма* (*ответ «острой фазы»*). Связь между этими тремя реакциями столь тесная, что отдельно они не существуют, а развившись, поддерживают друг друга.

Когда в организм проникает микроорганизм и из него освобождается токсин (он же пироген), то на последний реагируют макрофаги, которые в ответ на этот специфический стимул вырабатывают и выделяют интерлейкин-1. У него, кроме теплового центра, имеется много других мишеней, в том числе системы, ответственные за иммунитет и за воспаление. На рисунке 16.8 представлены описанные связи. Как видно, ИЛ-1 действует на лимфоциты Т и В, стимулируя их

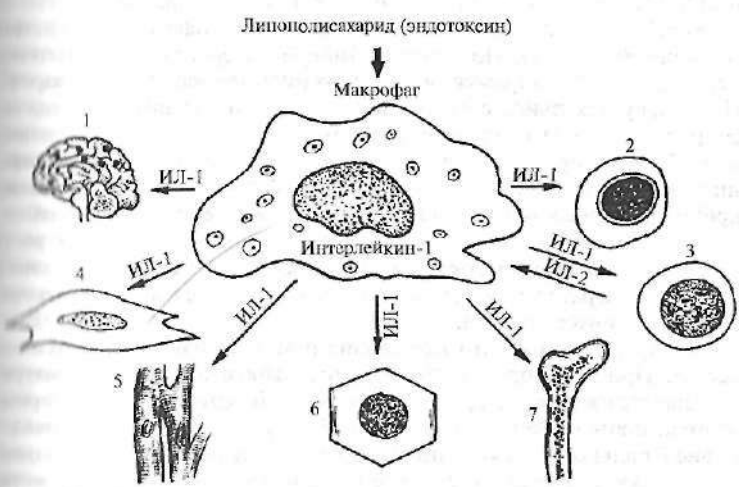


Рис. 16.8. Интерлейкин-1 и его роль в развитии температурных и нетемпературных реакций организма при лихорадке.

1 – ИЛ-1 – эндогенный пироген, стимулирует образование $ПГЕ_1$ и других медиаторов, вызывает лихорадку; 2 – лимфоцит-В: активация; продукция иммуноглобулинов; 3 – лимфоцит-Т: активация; выработка интерлейкина-2; активация макрофагов; 4 – фибробласт: активация синтеза и секреция различных веществ; 5 – мышца: протеолиз; 6 – гепатоцит: повышение синтеза белков; секреция их в плазму; 7 – костный мозг: колониестимулирующее действие; нейтрофильный лейкоцитоз.

к делению и выработке антител, а также лимфокинов. Вторая мишень ИЛ-1 – гепатоциты, которые в ответ на стимул синтезируют и секретируют в кровь различные белки, в том числе церулоплазмин, С-реактивный белок, фибриноген и т.д. Фибробласты реагируют пролиферацией, синтезом коллагена, простагландинов. Эндотелиоциты в этой ситуации больше вырабатывают факторов коагуляции, простагландинов. Есть мишени, которые на ИЛ-1 реагируют иначе. В мышцах наблюдается протеолиз, в хондроцитах усиливается продуцирование коллагеназы и разрушается хрящевая ткань.

В мозге и в цереброспинальной жидкости при лихорадке увеличивается количество *бета-эндорфина*. С этим связывают появление сонливости, бредовых симптомов, наблюдающихся при лихорадке. Боли в мышцах и суставах тоже объясняют действием ИЛ-1.

Изменения в органах и системах при лихорадке. Кроме расстройств терморегуляции, при лихорадке наблюдается и целый ряд других, нетемпературных изменений, в том числе нарушения обмена веществ, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, секреторных и экскреторных функций. Возникает целый комплекс явлений, и трудно различить, какое из них зависит от влияния пирогена, интерлейкина-1 и непосредственно от болезни (пневмония, инфаркт, гепатит), при которой возникла лихорадка.

Наиболее отчетливые изменения при этом наблюдаются в системе кровообращения. По правилу Либермейстера, повышение температуры на 1°С сопровождается учащением пульса на 8–10 ударов. Поскольку локальное согревание узла – водителя ритма сердца – сопровождается учащением сокращений сердца, то этим объясняют и тахикардию при лихорадке. Кроме того, имеет значение повышение тонуса симпатических нервов. Ударный и минутный объем крови увеличиваются. В I стадии лихорадки артериальное давление может повышаться, происходит сужение сосудов кожи и их расширение во внутренних органах. В III стадии при критическом снижении температуры может наступить коллапс вследствие резкого снижения тонуса артерий.

Следует отметить, что тахикардия при лихорадке отмечается не всегда. При некоторых инфекционных заболеваниях температура повышается и в то же время наблюдается брадикардия. Примером этого являются брюшной и возвратный тиф – заболевания, протекающие с сильной интоксикацией, когда сердце реагирует не столько на высокую температуру, сколько на действие токсических веществ экзогенного и эндогенного происхождения.

Внешнее дыхание в I стадии лихорадки несколько замедляется. В дальнейшем, при достижении максимальной температуры, дыхание учащается, иногда в 2–3 раза. Поскольку при этом глубина дыхания уменьшается, то легочная вентиляция существенно не изменяется. Нарушение частоты дыхания является следствием повышения температуры головного мозга, которое вызывает учащение дыхания (полипноэ).

Система пищеварения при лихорадке подвергается значительным изменениям – угнетается отделение слюны (язык сухой, обложенный), уменьшается количество и снижается кислотность желудочного сока, ухудшается аппетит. Однако выраженность этих явлений неодинакова и в значительной степени зависит от характера заболевания. Например, при гриппе эти изменения менее выражены, чем при брюшном тифе.

Сравнивая нарушения, обусловленные действием высокоочищенных бактериальных пирогенов и естественным развитием инфекционной болезни, П.Н.Веселкин полагает, что изменения в пищеварительной системе вызваны не столько лихорадкой, сколько голоданием, интоксикацией и нетермогенным влиянием бактериальных токсинов.

Лихорадка сопровождается изменениями эндокринной системы – активизируется система гипофиз – надпочечники, наблюдаются признаки стресса. При инфекционной лихорадке усиливается выброс гормонов щитовидной железы, что обеспечивает повышение основного обмена.

В центральной нервной системе наблюдаются изменения возбудительных и тормозных процессов. На электроэнцефалограмме появляется медленный альфа-ритм, характерный для торможения коры большого мозга. При введении пирогенов у человека могут отмечаться бессонница, чувство разбитости, усталость, головная боль. При инфекционных заболеваниях все эти явления протекают значительно тяжелее: с потерей сознания, бредом, галлюцинациями. Так как эти явления наблюдаются и при умеренном повышении температуры, то они, очевидно, связаны не столько с повышением температуры, сколько с интоксикацией.

Основной обмен при лихорадке повышен, хотя прямая связь между активизацией обмена и повышением температуры отсутствует. *Азотистый баланс* при ряде инфекционных заболеваний становится отрицательным.

Для лихорадки характерно изменение *водно-электролитного обмена*. В I стадии наблюдается увеличение диуреза вследствие повышения артериального давления и прилива крови к внутренним органам. Во II стадии, в результате усиления продуцирования альдостерона, в тканях задерживается натрий, а следовательно, и вода. Диурез уменьшен. В III стадии увеличивается выведение хлоридов, в том числе натрия хлорида, вода «покидает» ткани, увеличивается количество мочи и пота.

ЗНАЧЕНИЕ ЛИХОРАДКИ

При лихорадке, как и при других типических патологических процессах, вредные и полезные факторы находятся в неразрывной связи. Повышенная температура препятствует размножению многих возбудителей – кокков, спирохет, вирусов. Репродукция вируса полиомиелита при 40°С резко угнетается. Многие микроорганизмы

способны размножаться при температуре 40°С, но при этом теряют устойчивость к лекарственным препаратам. Так, чувствительность туберкулезной палочки к действию стрептомицина при 42°С примерно в 100 раз выше, чем при 37°С.

Лихорадка положительно влияет на целый ряд функций организма: возрастает интенсивность фагоцитоза, стимулируется выработка антител, увеличивается выработка интерферона. Искусственное подавление лихорадки приводит к снижению в крови количества нейтрофильных лейкоцитов, к понижению функций макрофагальных элементов.

Обращает на себя внимание связь между лихорадкой и воспалением. Макрофагоциты не только поглощают и обезвреживают бактерии, но и синтезируют пирогены (ИЛ-1). Если еще учесть, что макрофагоциты вместе с лимфоцитами участвуют в процессе выработки антител (клеточная кооперация), то связь между лихорадкой, иммунитетом и воспалением становится более очевидной.

В положительном влиянии лихорадки на течение основного заболевания большое значение принадлежит стрессу (активизация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы), повышающему неспецифическую резистентность организма.

Защитно-приспособительные реакции организма, мобилизующиеся при лихорадке, сопровождающей инфекционное заболевание, могут быть в значительной степени обесценены развитием интоксикации и повреждением жизненно важных органов. В этих случаях повышение температуры может привести к отрицательным последствиям, так как при лихорадке ряд органов функционирует с дополнительной нагрузкой, в первую очередь сердце и сосуды. При недостаточности кровообращения повышение температуры может вызвать тяжелые состояния, которые следует устранить.

Разрабатывая тактику лечебных мероприятий при лихорадке и исходя из конкретной ситуации, врач должен решить, что в картине болезни «есть результат повреждения и что есть результат противодействия организма данному повреждению» (И.П.Павлов).

Применение лихорадки в медицине. Лечебное применение лихорадки получило распространение благодаря случайным наблюдениям. 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, стали применять для лечения поздних стадий сифилиса (Вагнер-Яуреги, 1917). В настоящее время с этой целью используют высокоочищенные препараты пирогенов – пирогенал, пирифер и др. Пиротерапия при лечении сифилиса эффективна вследствие того, что на поздних стадиях этой болезни возбудитель находится в головном мозге, доступ в который закрыт для лекарственных препаратов и антител, так как они не обладают способностью проникать сквозь гематоэнцефалический барьер. При повышении температуры тела

проницаемость его увеличивается, повышается общая и иммунная реактивность организма, облегчающая лечение больного.

Состояние лихорадки используют не только при лечении сифилиса, но и других инфекционных заболеваний. Хороший результат был получен при лечении костно-суставного туберкулеза, в случае когда пиротерапию применяли в сочетании со специфическими антимикробными средствами. Пиротерапия эффективна и при гипертонической болезни почечного генеза, так как возникающее при ее использовании расширение сосудов органов брюшной полости вызывает повышение кровотока в почках и снижение общего артериального давления.

В настоящее время с той же целью в клинике применяют интерлейкин-1. Преимущество последнего по сравнению с пирогенами микробного происхождения состоит в том, что он не оказывает токсического действия, как пирогены, а способствует развитию лихорадки, стимулируя его из внешних источников, так как сам он не вырабатывается в организме.

Глава XVII. ГИПОКСИЯ

Гипоксия, или кислородное голодание, – типический патологический процесс, развивающийся в результате недостаточного снабжения тканей кислородом или нарушения использования его тканями.

ВИДЫ ГИПОКСИИ

В основу классификации, которая приводится ниже, положены причины и механизмы развития кислородного голодания. Различают следующие виды гипоксии: гипоксическую, дыхательную, гемическую, циркуляторную, тканевую и смешанную.

Гипоксическая, или экзогенная, гипоксия развивается при снижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе. Наиболее типичным примером гипоксической гипоксии может служить горная болезнь. Ее проявления находятся в зависимости от высоты подъема. В эксперименте гипоксическая гипоксия моделируется при помощи барокамеры, а также с использованием дыхательных смесей, бедных кислородом.

Дыхательная, или респираторная, гипоксия возникает в результате нарушения внешнего дыхания, в частности нарушения легочной вентиляции, кровоснабжения легких или диффузии в них кислорода, при которых нарушается оксигенация артериальной крови (см. главу XX – «Патологическая физиология внешнего дыхания»).

Кровяная, или гемическая, гипоксия возникает в связи с нарушениями в системе крови, в частности с уменьшением ее кислородной емкости. Гемическая гипоксия подразделяется на *анемическую* и *гипоксию вследствие инактивации гемоглобина*. Анемия как причина гипоксии описана в главе XVIII («Патологическая физиология системы крови»).

В патологических условиях возможно образование таких соединений гемоглобина, которые не могут выполнять дыхательную функцию. Таким является карбоксигемоглобин – соединение гемоглобина с окисью углерода (CO). Сродство гемоглобина к CO в 300 раз выше, чем к кислороду, что обусловливает высокую ядовитость угарного газа: отравление наступает при ничтожных концентрациях CO в воздухе. При этом инактивируются не только гемоглобин, но и железосодержащие дыхательные ферменты. При отравлении нитратами, анилином образуется метгемоглобин, в котором трехвалентное железо не присоединяет кислород.

Циркуляторная гипоксия развивается при местных и общих нарушениях кровообращения, причем в ней можно выделить *ишемическую* и *застойную формы*.

Если нарушения гемодинамики развиваются в сосудах большого круга кровообращения, насыщение крови кислородом в легких может быть нормальным, однако при этом может страдать доставка его тканям. При нарушениях гемодинамики в системе малого круга страдает оксигенация артериальной крови.

Циркуляторная гипоксия может быть вызвана не только абсолютной, но и относительной недостаточностью кровообращения, когда потребность тканей в кислороде превышает его доставку. Такое состояние может возникнуть, например, в сердечной мышце при эмоциональных напряжениях, сопровождающихся выделением адреналина, действие которого хотя и вызывает расширение венечных артерий, но в то же время значительно повышает потребность миокарда в кислороде.

К этому виду гипоксии относится кислородное голодание тканей в результате нарушения микроциркуляции, которая, как известно, представляет собой капиллярный кровo- и лимфоток, а также транспорт через капиллярную сеть и мембраны клеток.

Тканевая гипоксия – нарушения в системе утилизации кислорода. При этом виде гипоксии страдает биологическое окисление на фоне достаточного снабжения тканей кислородом. Причинами тканевой гипоксии являются снижение количества или активности дыхательных ферментов, разобщение окисления и фосфорилирования.

Классическим примером тканевой гипоксии, при которой происходит инактивация дыхательных ферментов, в частности цитохромоксидазы – конечного фермента дыхательной цепи, является отравление цианидами. Алкоголь и некоторые наркотики (эфир, уретан) в больших дозах угнетают дегидрогеназы.

Снижение синтеза дыхательных ферментов бывает при авитаминозах. Особенно важны рибофлавин и никотиновая кислота – первый является кофактором флавиновых ферментов, вторая входит в состав НАД-зависимых дегидрогеназ.

При разобщении окисления и фосфорилирования снижается эффективность биологического окисления, энергия рассеивается в виде свободного тепла, ресинтез макроэргических соединений уменьшается. Энергетическое голодание и метаболические сдвиги подобны тем, которые возникают при кислородном голодании.

В возникновении тканевой гипоксии может иметь значение активация перекисного свободнорадикального окисления, при котором органические вещества подвергаются неферментативному окислению молекулярным кислородом. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) вызывает дестабилизацию мембран митохондрий и лизосом. Активация свободнорадикального окисления, а следовательно, и тканевая гипоксия наблюдаются при действии ионизирующей радиации, гипероксии, а также при дефиците естественных антиоксидантов, которые участвуют в восстановлении свободных радикалов или в элиминации перекиси водорода. Таковыми являются токоферолы, рутин, убихинон, аскорбиновая кислота, глутатион, серотонин, каталаза, холестерин и некоторые стероидные гормоны.

Перечисленные выше отдельные виды кислородного голодания встречаются редко, чаще наблюдаются различные их комбинации. Например, хроническая гипоксия любого генеза обычно осложняется поражением дыхательных ферментов и присоединением кислородной недостаточности тканевого характера. Это дало основание выделить шестой вид гипоксии – **смешанную гипоксию**.

Выделяют еще **гипоксию нагрузки**, которая развивается на фоне достаточного или даже повышенного снабжения тканей кислородом. Однако повышенное функционирование органа и значительно возросшая потребность в кислороде могут привести к неадекватному кислородному снабжению и развитию метаболических нарушений, характерных для истинной кислородной недостаточности. Примером могут служить чрезмерные нагрузки в спорте, интенсивная мышечная работа. Этот вид гипоксии является пусковым механизмом развития утомления.

ПАТОГЕНЕЗ

Как и любой другой патологический процесс, гипоксия развивается в две стадии – *компенсации* и *декомпенсации*. Сначала благодаря включению компенсаторно-приспособительных реакций оказывается возможным поддерживать нормальное снабжение тканей кислородом вопреки нарушению доставки его. При истощении приспособительных механизмов развивается стадия декомпенсации или собственно кислородное голодание.

Компенсаторно-приспособительные реакции при гипоксии развиваются в системах транспорта и в системе утилизации кислорода. Кроме того, выделяют механизмы «борьбы за кислород» и механизмы приспособления к условиям пониженного тканевого дыхания.

Увеличение легочной вентиляции происходит в результате рефлекторного возбуждения дыхательного центра импульсами с хеморецепторов сосудистого русла, главным образом синокаротидной и аортальной зон, которые обычно реагируют на изменение химического состава крови и в первую очередь на накопление углекислоты (гиперкапния) и ионов водорода.

В случае гипоксической гипоксии, например при подъеме на высоту в горах, раздражение хеморецепторов происходит непосредственно в ответ на снижение в крови напряжения кислорода, так как pCO_2 в крови также снижено. Гипервентиляция является, несомненно, положительной реакцией организма на высоту, но имеет и отрицательные последствия, поскольку осложняется выведением углекислоты, развитием гипокапнии и дыхательного (газового) алкалоза. Если принять во внимание влияние углекислоты на мозговое и коронарное кровообращение, регуляцию тонуса дыхательного и вазомоторного центров, кислотно-основное состояние, диссоциацию оксигемоглобина, то становится ясным, какие важные показатели могут нарушаться при гипокапнии. Все это означает, что при рассмотрении патогенеза горной болезни гипокапнии следует придавать такое же значение, как и гипоксии.

Усиление кровообращения направлено на мобилизацию средств доставки кислорода тканям (гиперфункция сердца, увеличение скорости кровотока, раскрытие нефункционирующих капиллярных сосудов). Не менее важной характеристикой кровообращения в условиях гипоксии является перераспределение крови в сторону преимущественного кровоснабжения жизненно важных органов и поддержание оптимального кровотока в легких, сердце, головном мозге вследствие уменьшения кровоснабжения кожи, селезенки, мышц, кишок. Наличие в организме своеобразной оксигенотопографии и ее динамических колебаний – важный приспособительный механизм при гипоксии. Перечисленные изменения кровообращения регулируются рефлекторными и гормональными механизмами, а также тканевыми продуктами измененного обмена, которые обладают сосудорасширяющим действием.

Повышение количества эритроцитов и гемоглобина увеличивает кислородную емкость крови. Выброс крови из депо может обеспечить экстренное, но непродолжительное приспособление к гипоксии. При более длительной гипоксии усиливается эритропоэз в костном мозге, о чем свидетельствуют появление ретикулоцитов в крови, увеличение количества митозов в эритронормобластах и гиперплазия костного мозга. Стимуляторами гемопоэза являются эритропоэтины почек, а также продукты распада эритроцитов, который имеет место при гипоксии.

Изменения кривой диссоциации оксигемоглобина. При гипоксии повышается способность молекулы гемоглобина А присоединять кислород в легких и отдавать его тканям. Несколько возможных вариантов этого приспособления приведены на рисунке 17.1. Сдвиг кривой диссоциации в области верхней инфлексии влево свидетельствует о повышении способности Нв поглощать кислород при более низком парциальном давлении его во вдыхаемом воздухе. Артериальная кровь может быть насыщена кислородом больше, чем обычно, что способствует увеличению артериовенозной разницы. Сдвиг вправо в области нижней инфлексии указывает на снижение

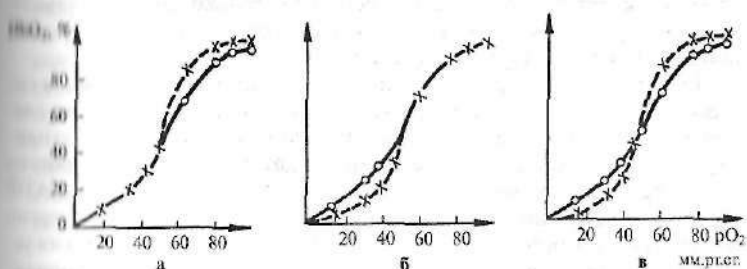


Рис. 17.1. Изменения кривой диссоциации оксигемоглобина (а – в) в процессе приспособления организма к гипоксии.

сродства Нв к кислороду при низких величинах pO_2, т.е. в тканях. При этом ткани могут получать больше кислорода из крови.

Имеются данные о повышении содержания в крови фетального гемоглобина, который имеет более высокое сродство к кислороду.

Механизмы долговременной адаптации к гипоксии. Описанные выше приспособительные изменения развиваются в наиболее реактивных системах организма, ответственных за транспорт кислорода и его распределение. Однако аварийная гиперфункция внешнего дыхания и кровообращения не может обеспечить стойкого и длительного приспособления к гипоксии, так как требует для своего осуществления повышенного потребления кислорода, сопровождается повышением интенсивности функционирования структур (ИФС) и усилением распада белков. Аварийная гиперфункция требует со временем структурного и энергетического подкрепления, что обеспечивает не просто выживание, а возможность активной физической и умственной работы при длительной гипоксии.

В настоящее время к этому аспекту приковано наиболее пристальное внимание исследователей. Предметом изучения являются горные и ныряющие животные, коренные жители высокогорных районов, а также экспериментальные животные с компенсаторными приспособлениями к гипоксии, выработанными в течение нескольких поколений. Установлено, что в системах, ответственных за транспорт кислорода, развиваются *явления гипертрофии и гиперплазии*: увеличивается масса дыхательных мышц, легочных альвеол, миокарда, нейронов дыхательного центра; усиливается кровоснабжение этих органов за счет увеличения количества функционирующих капиллярных сосудов и их гипертрофии (*увеличения диаметра и длины*). Это приводит к нормализации интенсивности функционирования структур. Гиперплазию костного мозга тоже можно рассматривать как пластическое обеспечение гиперфункции системы крови.

Получены данные о том, что при длительной акклиматизации к высотной гипоксии улучшаются условия диффузии кислорода из альвеолярного воздуха в кровь благодаря повышению проницаемости легочно-капиллярных мембран, увеличивается содержание миоглобина, который представляет собой не только дополнительную кислородную емкость, но и обладает способностью стимулировать процесс диффузии O_2 в клетку (рис. 17.2).

Большой интерес представляют адаптационные изменения в системе утилизации кислорода. Здесь принципиально возможно следующее: 1) усиление способности тканевых ферментов утилизировать кислород, поддерживать достаточно высокий уровень окислительных процессов и осуществлять нормальный синтез АТФ вопреки гипоксемии; 2) более эффективное использование энергии окислительных процессов (в частности, в ткани головного мозга установлено повышение интенсивности окислительного фосфорилирования вследствие большего сопряжения этого процесса с окислением); 3) усиление процессов бескислородного освобождения

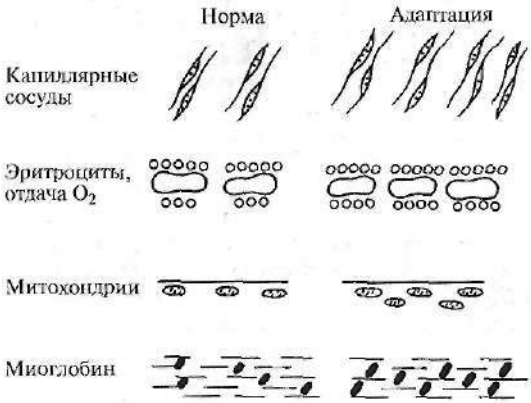


Рис. 17.2. Тканевые механизмы приспособления к гипоксии.

энергии при помощи гликолиза (последний активизируется продуктами распада АТФ, а также вследствие ослабления ингибирующего *влияния АТФ на ключевые ферменты гликолиза*).

Существует предположение, что в процессе длительной адаптации к гипоксии происходят качественные изменения конечного фермента дыхательной цепи – цитохромоксидазы, а возможно, и других дыхательных ферментов, в результате чего повышается их сродство к кислороду. Появились данные о возможности ускорения самого процесса окисления в митохондриях (М.Н.Кондрашова).

Другой механизм адаптации к гипоксии заключается в увеличении количества дыхательных ферментов и мощности системы митохондрий путем увеличения количества митохондрий.

Последовательность этих явлений представлена на рисунке 17.3. Начальным звеном является торможение окисления и окислительного ресинтеза аденозинтрифосфорной кислоты при недостатке кислорода, в результате чего в клетке уменьшается количество *макроэргов и соответственно увеличивается количество продуктов* их распада. Соотношение [АДФ] × [Фн]/[АТФ], обозначаемое как *потенциал фосфорилирования*, увеличивается. Этот сдвиг является стимулом для генетического аппарата клетки, активация которого приводит к увеличению синтеза нуклеиновых кислот и белков в системе митохондрий. *Масса митохондрий увеличивается*, что означает увеличение числа дыхательных цепей. Таким путем восстанавливается *или повышается способность клетки вырабатывать энергию* вопреки недостатку кислорода в притекающей крови.

Описанные процессы происходят главным образом в органах с наиболее интенсивной адаптационной гиперфункцией при гипоксии, т.е. ответственных за транспорт кислорода (легкие, сердце, дыхательные мышцы, эритробластический росток костного мозга), а также наиболее



Рис. 17.3. Механизмы адаптации к гипоксии (по Ф.З.Меерсону, 1978).

страдающих от недостатка кислорода (кора большого мозга, нейроны дыхательного центра). В этих же органах увеличивается синтез структурных белков, приводящий к явлениям гиперплазии и гипертрофии. Таким образом, длительная гиперфункция систем транспорта и утилизации кислорода получает пластическое и энергетическое обеспечение (Ф.З.Меерсон). Эта фундаментальная перемена на клеточном уровне меняет характер адаптационного процесса при гипоксии. Расточительная гиперфункция внешнего дыхания, сердца и кроветворения становится излишней. Развивается устойчивая и экономная адаптация.

Повышению устойчивости тканей к гипоксии способствует активизация гипоталамо-гипофизарной системы и коры надпочечников. Глюкокортикоиды активизируют некоторые ферменты дыхательной цепи, стабилизируют мембраны лизосом.

При разных видах гипоксии соотношение между описанными приспособительными реакциями может быть различным. Так, например, при дыхательной и циркуляторной гипоксии ограничены возможности приспособления в системе внешнего дыхания и кровообращения. При тканевой гипоксии неэффективны приспособительные явления в системе транспорта кислорода.

Патологические нарушения при гипоксии. Нарушения, характерные для гипоксии, развиваются при недостаточности или истощении приспособительных механизмов.

Окислительно-восстановительные процессы, как известно, являются механизмом получения энергии, необходимой для всех процессов жизнедеятельности. Сохранение этой энергии происходит в фосфорных соединениях, содержащих макроэргические связи.

биохимические исследования при гипоксии выявили уменьшение содержания этих соединений в тканях. Таким образом, недостаток кислорода приводит к энергетическому голоданию тканей, что лежит в основе всех нарушений при гипоксии.

При недостатке O_2 происходит нарушение обмена веществ и накопление продуктов неполного окисления, многие из которых являются токсическими. В печени и мышцах, например, уменьшается количество гликогена, а образующаяся глюкоза не окисляется до конца. *Молочная кислота, которая при этом накапливается, может изменять* кислотно-основное состояние в сторону ацидоза. Обмен жиров также происходит с накоплением промежуточных продуктов – ацетона, ацетоуксусной и β-оксимасляной кислот (кетоновых тел). Появление продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – один из важнейших факторов гипоксического повреждения клетки. Нейтрализация их происходит средствами естественной антиоксидантной защиты, механизмы которой мы стремимся воспроизвести искусственно с целью коррекции гипоксических состояний на тканевом уровне.

Накапливаются промежуточные продукты белкового обмена. Увеличивается содержание аммиака, снижается содержание глутамина, нарушается обмен фосфопротеидов и фосфолипидов, устанавливается отрицательный азотистый баланс. Синтетические процессы снижены. Изменения электролитного обмена заключаются в нарушении активного транспорта ионов через биологические мембраны, снижении количества внутриклеточного калия. Важная роль ионов кальция, накопление которых в цитоплазме клеток *считается одним из основных звеньев гипоксического повреждения* клетки, доказана положительным влиянием блокаторов кальциевых каналов. К метаболическим нарушениям при гипоксии следует отнести и нарушение синтеза медиаторов нервной системы.

Структурные нарушения в клетке при гипоксии возникают в результате описанных выше биохимических изменений. Так, сдвиг pH в кислую сторону и другие нарушения обмена повреждают мембраны лизосом, откуда выходят активные протеолитические ферменты. Их разрушительное действие на клетку, в частности на митохондрии, усиливается на фоне дефицита макроэргов, который делает клеточные структуры еще более уязвимыми. Ультраструктурные нарушения выражаются в гиперхроматозе и распаде ядра, набухании и деградации митохондрий, сохранность которых предопределяет обратимость гипоксического повреждения клетки.

Выше было указано, что основу долговременного приспособления к гипоксии составляет структурно обеспеченная гиперфункция систем транспорта и утилизации кислорода, а это, в свою очередь, *обусловлено активизацией генетического аппарата. В дифференцированных* клетках, особенно коры головного мозга и нейронов дыхательного центра, этот процесс может закончиться истощением.

Чувствительность различных тканей к недостатку кислорода неодинакова и находится в зависимости от следующих факторов:

1) интенсивности обмена веществ, т.е. потребности ткани в кислороде; 2) мощности ее гликолитической системы, т.е. способности вырабатывать энергию без участия кислорода; 3) запасов энергии в виде макроэргических соединений; 4) потенциальной возможности генетического аппарата обеспечивать пластическое закрепление гиперфункции.

Со всех этих точек зрения в самых неблагоприятных условиях находится нервная система.

Нарушения в органах и физиологических системах. Первыми признаками кислородного голодания являются нарушения нервной деятельности. Еще до появления грозных симптомов кислородного голодания возникает эйфория. Это состояние характеризуется эмоциональным и двигательным возбуждением, ощущением собственной силы или, наоборот, потерей интереса к окружающему, неадекватностью поведения. Причина этих явлений лежит в нарушении процессов внутреннего торможения.

При длительной гипоксии наблюдаются более тяжелые обменные и функциональные нарушения в нервной системе. Развивается торможение, нарушается рефлекторная деятельность, расстраивается регуляция дыхания и кровообращения. Потеря сознания и судороги являются грозными симптомами тяжелого течения кислородного голодания.

Нарушения в других органах и системах при гипоксии находятся в тесной зависимости от нарушения регуляторной деятельности центральной нервной системы, энергетического голодания и накопления токсических продуктов обмена веществ.

По чувствительности к кислородному голоданию второе место после нервной системы занимает сердечная мышца. Проводящая система сердца более устойчива, чем сократительные элементы. Нарушения возбудимости, проводимости и сократимости миокарда клинически проявляются тахикардией и аритмией. Недостаточность сердца, а также снижение тонуса сосудов в результате нарушения деятельности вазомоторного центра приводят к гипотензии и общему нарушению кровообращения. Последнее обстоятельство сильно осложняет течение патологического процесса, какой бы ни была первоначальная причина гипоксии.

Нарушение внешнего дыхания заключается в нарушении легочной вентиляции. Изменение ритма дыхания часто приобретает характер периодического дыхания Чейна–Стокса. Особое значение имеет развитие застойных явлений в легких. При этом альвеолярно-капиллярная мембрана уплощается, в ней развивается фиброзная ткань, ухудшается диффузия кислорода из альвеолярного воздуха в кровь.

В пищеварительной системе наблюдаются угнетение моторики, снижение секреции пищеварительных соков желудка, кишок и поджелудочной железы.

Первоначальная полиурия сменяется нарушением фильтрационной способности почек.

В тяжелых случаях гипоксии снижается температура тела, что объясняется понижением обмена веществ и нарушением терморегуляции.

В коре надпочечников первоначальные признаки активации сменяются истощением.

Более глубокий анализ описанных выше изменений при гипоксии приводит к заключению о том, что одни и те же явления, будучи, с одной стороны, патологическими, с другой — могут быть оценены как приспособительные. Так, нервная система, обладая высокой чувствительностью к кислородному голоданию, имеет эффективное защитное приспособление в виде охранительного торможения, а это, являясь следствием гипоксии, в свою очередь, снижает чувствительность нервной системы к дальнейшему развитию кислородного голодания. Снижение температуры тела и обмена веществ может быть оценено подобным же образом.

Повреждение и защита при гипоксии тесно переплетены, но именно повреждение становится начальным звеном компенсаторного приспособления. Так, снижение pO_2 в крови вызывает раздражение хеморецепторов и мобилизацию внешнего дыхания и кровообращения. Именно гипоксическое повреждение клетки, дефицит АТФ являются начальным звеном в событиях, которые в итоге приводят к активации биогенеза митохондрий и других структур клетки и развитию устойчивой адаптации к гипоксии.

Устойчивость к гипоксии зависит от многих причин, в том числе от возраста. Высокую устойчивость новорожденных животных к кислородному голоданию можно продемонстрировать следующим опытом. *Если взрослую крысу и новорожденного крысенка* одновременно подвергнуть в барокамере действию разреженного воздуха, *первой погибнет взрослая крыса, в то время как крысенок еще* долго остается живым. Это объясняется тем, что автоматическая деятельность дыхательного центра новорожденного при гипоксии может поддерживаться более старой и примитивной формой обмена — анаэробным расщеплением углеводов. Установлено также, что новорожденный обладает некоторым запасом фетального гемоглобина, который способен выполнять дыхательную функцию при пониженном парциальном давлении кислорода в крови. Однако решающее значение в высокой устойчивости новорожденного к кислородному голоданию имеет менее высокий уровень развития центральной нервной системы. То же можно сказать и о животных, находящихся *на ранних ступенях эволюционного развития. Таким образом*, в процессе эволюционного и онтогенетического развития наблюдается повышение чувствительности к недостатку кислорода и одновременно развитие более сложных приспособительных реакций.

Известно, что существуют индивидуальные различия чувствительности к гипоксии. В основе этого, по-видимому, лежит много факторов, но один из них интересно привести. Ключевой фермент антиокислительной защиты эритроцитов — супероксиддисмутаза — обладает разной активностью у индивидуумов с различным уровнем

устойчивости к гипоксии. У лиц с пониженной устойчивостью к гипоксии наблюдается снижение фонда этого эндогенного антиоксиданта и высокий уровень перекисного метаболизма.

Некоторые состояния, характеризующиеся глубоким торможением центральной нервной системы и снижением обмена веществ (сон, наркоз, гипотермия, зимняя спячка), способствуют снижению чувствительности организма к недостатку кислорода.

Устойчивость к гипоксии можно повысить искусственно. Первый способ заключается в снижении реактивности организма и его потребности в кислороде (наркоз, гипотермия), второй – в тренировке, укреплении и более полном развитии приспособительных реакций в условиях барокамеры или высокогорья. Заслуга разработки метода ступенчатой акклиматизации к высокогорному климату принадлежит Н.Н.Сиротинину.

Тренировка к гипоксии повышает устойчивость организма не только к данному воздействию, но и ко многим другим неблагоприятным факторам, в частности, к физической нагрузке, изменению температуры внешней среды, к инфекции, отравлениям, воздействию ускорения, ионизирующего излучения. Иными словами, тренировка к гипоксии повышает общую неспецифическую резистентность организма.

В тех случаях, когда в организме не нарушена утилизация кислорода тканями, можно вводить кислород. При ряде заболеваний применяют кислород под повышенным давлением (гипербарическая оксигенация). Это создает запасы кислорода, физически растворенного в крови и тканях. Данный способ применим при отравлении угарным газом и барбитуратами, при врожденных пороках сердца, а также во время операций на сухом сердце, т.е. в условиях временной остановки кровообращения.

Возможна коррекция метаболических нарушений с помощью специфических противогипоксических средств (антигипоксантов). Это вещества, стимулирующие перенос электронов в дыхательной цепи (препараты, подобные цитохрому С, гидрохинону), средства, способные ингибировать свободнорадикальное окисление (антиоксиданты). Поскольку гипоксические изменения могут быть обратимыми при нормализации энергетического обмена, находят применение фосфорилированные углеводы, которые создают возможность анаэробного образования АТФ. После того, как было уточнено значение ионов Са в гипоксическом повреждении клетки, началось внедрение в медицинскую практику новой группы лекарственных веществ – блокаторов кальциевых каналов. Вводятся также вещества, усиливающие гликолиз и снижающие потребность организма в кислороде.

ЧАСТЬ ТРЕТЬЯ. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

Глава XVIII. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМЕ КРОВИ

Патологические изменения в системе крови могут возникать в любой из ее составных частей – в кроветворных органах, в крови, циркулирующей или депонированной в сосудах, а также в органах и тканях, где кровь разрушается. Благодаря тесной взаимосвязи этих частей патологический процесс, как правило, не бывает строго изолированным, и на него реагирует система крови в целом, хотя выраженность реакции со стороны ее отдельных компонентов бывает различной.

Основные проявления нарушений в системе крови заключаются в изменении: 1) общего объема крови; 2) числа, структуры и функции клеток крови – эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов вследствие патологии кроветворения и кроворазрушения; 3) гемостаза; 4) биохимических показателей; 5) физико-химических свойств крови. Эти изменения возникают при действии патогенных факторов на саму систему крови, при нарушении ее нейрогуморальной регуляции, а также при поражении других систем и органов.

Высокая частота вторичных сдвигов в системе крови обусловлена функциональными особенностями крови. Так, увеличение продукции эритроцитов, выполняющих дыхательную функцию крови как переносчики кислорода и углекислого газа, является компенсаторной реакцией системы крови на гипоксию. При развитии инфекционного заболевания усиливается лейкопоэз с последующим увеличением числа лейкоцитов в крови, участвующих в защитных, в том числе иммунологических, реакциях. При повреждении сосудов прежде всего включаются свертывающая, противосвертывающая и фибринолитическая системы крови, обеспечивающие гемостаз.

Патология системы крови может проявляться как в виде самостоятельных нозологических форм (например, анемия Аддисона–Бирмера, лимфобластный лейкоз, гемофилия), так и гематологических

синдромов, сопутствующих основному заболеванию других органов и систем (например, эритроцитоз при некоторых врожденных пороках сердца, нейтрофильный лейкоцитоз при пневмонии).

В системе крови часто возникают такие заболевания, как опухоли (гемобластозы), аутоиммунная патология, наследственные нарушения, депрессия кроветворения (гипопластические состояния). Это обусловлено тем, что входящая в состав системы крови гемопоэтическая ткань обладает высокой митотической активностью, с чем связана ее повышенная чувствительность к поражающему действию различных факторов: мутагенов (вирусы, ионизирующая радиация); лекарственных средств, влияющих на тканевый обмен или же обладающих депрессивным эффектом; дефициту пластических материалов (белки, железо), витаминов (цианокобаламин, фолиевая кислота).

НАРУШЕНИЯ ОБЩЕГО ОБЪЕМА КРОВИ

Классификация. Нарушение объема крови проявляется в виде *гиповолемии* и *гиперволемии* — уменьшении или увеличении объема крови по сравнению с нормой (*нормоволемией*), составляющей 6–8% от массы тела, или 65–80 мл крови на 1 кг массы тела. В свою очередь гипо- и гиперволемия подразделяются на простую, полицитемическую и олигоцитемическую в зависимости от того, сохраняется ли при этом нормальное соотношение плазмы и клеток крови (36–48% объема крови приходится на долю форменных элементов, 52–64% – на долю плазмы) или же изменяется в сторону преобладания клеток (полицитемическая форма) или плазмы (олигоцитемическая форма). Кроме того, к нарушениям объема крови относят изменения объемного соотношения между форменными элементами и плазмой при нормальном общем объеме крови – олиго- и полицитемическую нормоволемию (гемодилюция и гемоконцентрация). Показателем объемного соотношения является гематокритное число, выражающее содержание форменных элементов (преимущественно эритроцитов) в общем объеме крови (36–48 об.% в норме).

Этиология. *Гиповолемия простая* (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 после острой кровопотери, когда компенсаторное поступление крови из депо и тканевой жидкости в кровеносное русло не восстанавливает объем и состав крови.

Гиповолемия полицитемическая (уменьшение объема крови вследствие уменьшения объема плазмы при относительном увеличении содержания эритроцитов) развивается при обезвоживании организма (понос, рвота, усиленное потоотделение, гипервентиляция). При шоке кровь депонируется в расширенных сосудах брюшной полости, что ведет к снижению объема циркулирующей крови, а выход

жидкости в ткани при повышении проницаемости сосудистой стенки обусловливает сгущение крови и возникновение полицитемической гиповолемии.

Гиперволемия простая (увеличение объема крови при сохранении нормального соотношения между эритроцитами и плазмой) возникает сразу же после переливания большого количества крови. Однако вскоре жидкость покидает кровеносное русло, а эритроциты остаются, что ведет к сгущению крови. Простая гиперволемия при усиленной физической работе обусловлена поступлением в общий кровоток крови из депо.

Гиперволемия олигоцитемическая (увеличение объема крови за счет плазмы) развивается при задержке воды в организме в связи с заболеванием почек, при введении кровезаменителей. В эксперименте она моделируется путем внутривенного введения животным изотонического раствора натрия хлорида.

Гиперволемия полицитемическая (увеличение объема крови за счет нарастания количества эритроцитов) наблюдается при понижении атмосферного давления, а также при различных заболеваниях, связанных с кислородным голоданием (порок сердца, эмфизема), и рассматривается как компенсаторное явление. При эритремии полицитемическая гиперволемия является следствием опухолевого разрастания клеток костного мозга.

Нормоволемия олигоцитемическая возникает при анемии вследствие кровопотери (объем крови нормализовался за счет тканевой жидкости, а количество эритроцитов еще не восстановилось), гемолиза эритроцитов, нарушения гемопоэза.

Нормоволемия полицитемическая наблюдается при переливании небольших количеств эритроцитарной массы.

Патогенез. Гиповолемия сопровождается нарушением транспортной функции крови и связанных с ней дыхательной, трофической, экскреторной, защитной, регуляторной (гуморальная регуляция, терморегуляция) функций крови, что в той или иной мере отражается на гомеостазе.

Гиперволемия обусловливает повышение нагрузки на сердце, особенно при одновременном возрастании гематокритного числа (полицитемическая гиперволемия), когда увеличивается вязкость крови (внутреннее трение), повышается склонность к образованию тромбов и могут возникнуть нарушения кровообращения в некоторых органах.

Патогенез нарушений, развивающихся при олигоцитемической нормоволемии, следует прежде всего связать со снижением дыхательной функции крови и развитием гипоксии.

КРОВОПОТЕРЯ

Кровопотеря — патологический процесс, возникающий вследствие кровотечения и характеризующийся сложным комплексом патологических нарушений и компенсаторных реакций на уменьшение

объема циркулирующей крови и гипоксию, обусловленную снижением дыхательной функции крови.

Этиология. К этиологическим факторам, вызывающим кровотечение, относятся нарушение целости сосудов при ранении или поражении *патологическим процессом (опухоль, туберкулез)*; повышение проницаемости сосудистой стенки (острая лучевая болезнь); понижение свертывания крови (геморрагический синдром).

Патогенез. При кровопотере условно выделяют три стадии: начальную, компенсаторную и терминальную. *Начальная стадия* характеризуется уменьшением объема циркулирующей крови — простой гиповолемией, снижением сердечного выброса, падением артериального давления, гипоксией преимущественно циркуляторного типа.

Компенсаторная стадия обусловлена включением мощного комплекса защитно-приспособительных реакций, направленных на восстановление объема крови, нормализацию гемодинамики, кислородного обеспечения организма.

Срочные механизмы компенсации следующие: 1) рефлекторный спазм кровеносных сосудов, приводящий к повышению сопротивления в сосудах внутренних органов (за исключением головного мозга и сердца) и кожи, выходу крови из депо в кровеносное русло, в результате чего повышается артериальное давление, в определенной мере восстанавливаются объем циркулирующей крови и кровоснабжение жизненно важных органов; 2) рефлекторное учащение и усиление сердечных сокращений; 3) поступление межтканевой жидкости в сосуды; 4) рефлекторное учащение и углубление дыхания, способствующее устранению дефицита кислорода в организме; 5) повышение способности гемоглобина отдавать кислород тканям (усиление диссоциации оксигемоглобина при ацидозе); 6) повышение свертывания крови, прекращающее кровотечение.

Несрочные механизмы компенсации проявляются в более поздние сроки в виде усиленного кроветворения и восстановления белкового состава крови. На 5-е сутки возрастает количество ретикулоцитов в крови, связанное с повышением гемопоэтической активности костного мозга под влиянием увеличенной продукции эритропоэтинов и внутреннего фактора Касла. Белковый состав крови нормализуется через 8–10 дней после кровопотери вследствие увеличения синтеза белков в печени, тогда как в первые 2–3 дня — за счет мобилизации тканевых ресурсов белка.

В компенсаторных реакциях организма при кровопотере участвуют нервная система (рефлексы с рецепторных зон аорты, каротидного синуса, возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы), эндокринная система (антидиуретический гормон, катехоламины, глико- и минералокортикоиды), ренин-ангиотензиновая система почек, которые и обеспечивают частичную или полную нормализацию объема крови, сосудистого тонуса и других показателей гемодинамики.

При недостаточной выраженности компенсаторных реакций, что определяется реактивностью организма, а также при обильной и быстрой кровопотере (в зависимости от вида поврежденного сосуда, количества потерянной крови) и на фоне действия неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов (охлаждение, обширная травма, заболевания сердечно-сосудистой системы), при отсутствии лечебных мероприятий может наступить *терминальная стадия*. При этом патологические изменения в организме нарастают вплоть до смертельного исхода. Серьезную опасность для жизни человека представляет потеря 50% объема циркулирующей крови, а смертельной является потеря крови свыше 60%.

Патологические нарушения при кровопотере проявляются уменьшением объема циркулирующей крови и развитием постгеморрагической анемии (гиповолемия олигоцитемическая); расстройством гемодинамики (снижение венозного притока к сердцу, объема венозного кровотока, сердечного выброса, артериального давления, появление аритмий, нарушение микроциркуляции в тканях); недостаточностью внешнего и тканевого дыхания; развитием циркуляторной, гемической и тканевой гипоксии; нарушением тканевого метаболизма и сдвигом кислотно-основного равновесия (негазовый ацидоз); расстройством нейрогуморальной регуляции важнейших функций организма; понижением свертывания крови.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ

Патологические изменения эритроцитов в организме заключаются в изменении их количества по сравнению с нормой[1] (количественные изменения) и появлении в крови незрелых, обычно находящихся в костном мозге, или даже патологических, не свойственных нормальному эритропоэзу эритроцитов; в изменении структуры (формы, размера), химического состава, метаболизма и функции эритроцитов (изменения качественного состава), что сопровождается нарушением дыхательной функции крови, так как гемоглобин эритроцитов является основным переносчиком кислорода.

Количественные изменения эритроцитов могут быть обусловлены: 1) нарушением соотношения между их образованием (эритропоэзом) и разрушением (эритродиерезом); 2) уменьшением числа эритроцитов при нарушении целости сосудов (кровопотеря); 3) перераспределением эритроцитов в кровеносном русле. Сдвиги числа эритроцитов в крови проявляются в виде увеличения (*эритроцитоз*) и уменьшения (*анемия*) их содержания в единице объема крови по сравнению с нормой.

Изменения качественного состава эритроцитов в крови возникают: 1) при нарушении их созревания в костном мозге или повыше-

[1] В норме число эритроцитов у мужчин составляет $4{,}5–5{,}5 \cdot 10^{12}$/л [4,5–5,5 Т/л; по Международной системе единиц Т – Тера=10^{12}], у женщин – 3,5–4,5 Т/л; количество гемоглобина у мужчин – 130–160 г/л (8,1–9,9 ммоль/л), у женщин – 120–140 г/л (7,4–8,7 ммоль/л).

нии проницаемости костно-мозгового барьера, в результате чего увеличивается поступление в кровь незрелых клеток эритроцитарного ряда с низким содержанием гемоглобина (клетки физиологической регенерации эритроцитов, так называемые регенеративные формы); 2) при изменении типа кроветворения в костном мозге с эритробластического на мегалобластический, когда в крови появляются клетки патологической регенерации эритроцитов; 3) вследствие приобретенных и наследственных нарушений обмена веществ, состава и структуры эритроцитов, в том числе синтеза гемоглобина (уменьшении образования или синтеза аномальных гемоглобинов), что ведет к появлению в крови дегенеративных форм эритроцитов.

К *регенеративным формам эритроцитов* относятся ретикулоциты, обнаруживаемые при суправитальной окраске мазка крови (в норме их число составляет 0,5–2%), полихроматофильные эритроциты (эквиваленты ретикулоцитов, выявляемые при окраске мазка по Романовскому), ацидофильные и полихроматофильные нормобласты (в норме их в крови нет, они находятся в костном мозге).

Клетки патологической регенерации эритроцитов – это мегалоциты и ацидофильные, полихроматофильные, базофильные мегалобласты.

Дегенеративные изменения (дегенеративные формы) эритроцитов могут заключаться в изменении: 1) величины эритроцитов (*анизоцитоз*), что проявляется в наличии макроцитов (эритроциты с диаметром свыше 8 мкм) и микроцитов (при диаметре эритроцитов менее 6,5 мкм), тогда как средний диаметр нормальных эритроцитов около 7,2 мкм (7,26–7,86 мкм); 2) формы эритроцитов (*пойкилоцитоз*), когда наблюдаются в мазке крови эритроциты грушевидной формы, вытянутые в длину, серповидные, овальные (овалоциты), сферические – с увеличенной толщиной, не двояковогнутые, как в норме (сфероциты); 3) окраски эритроцитов в зависимости от содержания в них гемоглобина – преобладании интенсивно окрашенных гиперхромных эритроцитов, бледноокрашенных гипохромных эритроцитов, анулоцитов (в виде кольца окрашена лишь периферическая часть эритроцита, где расположен гемоглобин, а в центре имеется неокрашенное просветление) наряду с нормохромными эритроцитами, что при выраженном различии в окраске принято называть анизохромией; 4) наличии патологических включений в эритроцитах – *тельца Жолли* (мелкие образования размером 1–2 мкм, являющиеся остатком ядра, как правило, мегалобласта), *колец Кебота* (остатки ядерной оболочки, имеющие форму кольца, восьмерки), *базофильной зернистости* (остатки базофильного вещества в эритроците, указывающие на токсическое повреждение костного мозга) и ряд других.

ЭРИТРОЦИТОЗ

Эритроцитозом называется увеличение в крови количества эритроцитов (6 Т/л или $6 \cdot 10^{12}$/л и больше) и гемоглобина (10,55 ммоль/л или 170 г/л и выше).

Классификация. В зависимости от механизма возникновения эритроцитоз подразделяется на *абсолютный*, обусловленный усилением эритропоэза в костном мозге, и *относительный эритроцитоз*, при котором возрастание числа эритроцитов в единице объема крови является следствием уменьшения объема плазмы. По этиологии выделяют *приобретенный* и *наследственный* эритроцитоз.

Этиология. *Приобретенный абсолютный эритроцитоз* возникает при увеличении продукции эритропоэтина[1] преимущественно в почках под влиянием следующих причин: 1) нарушение нейрогуморальной регуляции – при возбуждении симпатической нервной системы, гиперфункции ряда эндокринных желез[2], что нередко отмечается при опухолях; 2) гипоксическая, респираторная, циркуляторная гипоксия – при высотной болезни, хронических заболеваниях легких и системы кровообращения; 3) локальная гипоксия почек при их ишемии (гидронефроз, стеноз почечных артерий); 4) гиперпродукция эритропоэтина некоторыми опухолями (гипернефрома, рак печени, лейомиома матки, гемангиобластома мозжечка и др.). Кроме того, абсолютный эритроцитоз развивается при опухоли миелоидной ткани – эритремии (истинная полицитемия, или болезнь Вакеза), являющейся разновидностью хронического лейкоза.

Причиной возникновения *наследственного абсолютного эритроцитоза* может быть генетически обусловленное повышение образования эритропоэтина. При наследственном дефиците в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата (регулятор оксигенации и дезоксигенации гемоглобина) повышается сродство гемоглобина к кислороду и уменьшается отдача его тканям (кривая диссоциации оксигемоглобина сдвинута влево). Развивается тканевая гипоксия, стимулируется продукция эритропоэтина, под влиянием которого усиливается эритропоэз.

Относительный эритроцитоз возникает при действии тех же причинных факторов, которые вызывают обезвоживание организма (например, повышенное потоотделение при гипертермии, длительная рвота при кишечной непроходимости и стенозе привратника желудка, поносы) или перераспределение крови, приводящее к полицитемической гиповолемии (при шоке, ожоге).

---

[1] Эритропоэтин (ЭП) – основной регулятор эритропоэза. Этот гликопротеид вырабатывается в постнатальном периоде в эпителиальных и мезангиальных клетках клубочков почек, у плода и при патологии почек – в печени и селезенке. Стимулятором продукции ЭП служит снижение содержания кислорода в почечной ткани и повышение уровня молочной кислоты. ЭП индуцирует эритроидную дифференцировку эритропоэтинчувствительных клеток костного мозга, взаимодействуя с их мембранными рецепторами и вызывая дерепрессию генов с последующим синтезом РНК и ДНК, железотранспортных систем и гемоглобина. При возрастании уровня ЭП в плазме он ускоряет пролиферацию и созревание эритроцитарных клеток.

[2] Катехоламины, кортикотропин, тиреоидные гормоны, глюкокортикоиды, андрогены усиливают утилизацию кислорода, способствуя тем самым развитию гипоксии и образованию ЭП в почках. Кроме того, эти гормоны повышают чувствительность эритропоэтинчувствительных клеток костного мозга к ЭП и тем самым оказывают активирующее влияние на эритропоэз.

Патогенез. При абсолютном эритроцитозе повышенное образование эритропоэтина приводит к усилению эритропоэза с последующим увеличением в крови содержания эритроцитов, гемоглобина, гематокритного числа. При этом наблюдается полицитемическая гипер- или нормоволемия, возрастает вязкость крови, нарушается функция сердечно-сосудистой системы. Артериальное давление повышается, отмечаются полнокровие внутренних органов, гиперемия кожи и слизистых оболочек, усиливается тромбообразование, иногда возникает ДВС-синдром (см. с. 393).

Изменения в крови при приобретенных абсолютных эритроцитозах часто носят компенсаторный характер, способствуют улучшению кислородного снабжения тканей в условиях гипоксии. С прекращением действия этиологического фактора количество эритроцитов и гемоглобина нормализуется. Однако при эритремии эритроцитоз, возникший вследствие опухолевой пролиферации клеток эритроцитарного ряда, не имеет компенсаторного значения.

АНЕМИЯ

Анемия – гематологический синдром или самостоятельное заболевание, характеризующееся уменьшением количества эритроцитов и гемоглобина (или же только гемоглобина) в единице объема крови и изменениями качественного состава эритроцитов.

Классификация анемий

по этиологии:	наследственная, приобретенная;
по патогенезу:	анемия вследствие кровопотери (постгеморрагическая); анемия вследствие повышенного кроворазрушения (гемолитическая), анемия вследствие нарушения эритропоэза;
по типу кроветворения:	анемия с эритробластическим типом кроветворения; анемия с мегалобластическим типом кроветворения;
по способности костного мозга к регенерации:	регенераторная, гиперрегенераторная, гипорегенераторная, арегенераторная;
по цветовому показателю:	нормохромная (ЦП=0,85–1,15), гипохромная (ЦП<0,85), гиперхромная (ЦП>1,15);
по размеру эритроцитов:	нормоцитарная (средний диаметр 7,2 мкм), микроцитарная (<6,5 мкм), макроцитарная (>8 мкм);
по клиническому течению:	острая, хроническая.

Этиология анемии рассматривается в соответствующих подразделах.

Патогенез анемии наряду с собственно патологическими нарушениями эритрона[1] включает защитно-компенсаторные реакции организма. К первым прежде всего следует отнести изменения эритропоэза, эритродиереза, количественного и качественного состава эритроцитов и гемоглобина, приводящие к развитию гипоксического *синдрома (гемического типа), связанного с нарушением основной* функции эритроцитов – транспорта кислорода. Компенсаторные реакции при анемии направлены на ликвидацию или ослабление гипоксии и проявляются усилением эритропоэза (лейкоэритробластное отношение в костном мозге сдвигается с 3:1 до 1:1 и даже 1:3, в крови возрастает число клеток физиологической регенерации эритроцитов), сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина, изменением функций системы кровообращения и органов дыхания, тканевого метаболизма.

Постгеморрагическая анемия

Постгеморрагическая анемия – анемия, развивающаяся в результате острой и хронической кровопотери.

Классификация. Различают острую и хроническую постгеморрагическую анемию.

Этиология. Острая постгеморрагическая анемия возникает после быстрой массивной кровопотери при ранении сосудов или их повреждении патологическим процессом.

Хроническая постгеморрагическая анемия развивается вследствие повторных кровопотерь, вызванных поражением кровеносных сосудов при ряде заболеваний (язвенная болезнь желудка, геморрой и др.) и нарушением тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного гемостаза (геморрагический синдром).

Патогенез. *Острая постгеморрагическая анемия* в первые часы *после острой кровопотери проявляется относительно равномерным* снижением количества эритроцитов и гемоглобина и сохранением нормального цветового показателя (нормохромная анемия); в мазке крови отсутствуют какие-либо характерные изменения эритроцитов.

Через 2–3 дня после остановки кровотечения количество эритроцитов несколько уменьшается вследствие поступления тканевой жидкости в сосуды (относительная эритропения) и разрушения эритроцитов в клетках системы мононуклеарных фагоцитов (абсолютная эритропения). На 4–5-й день после кровопотери усиливается пролиферация клеток эритроцитарного ростка костного мозга под влиянием возросшей при гипоксии продукции эритропоэтина.

[1] Эритрон – совокупность незрелых и зрелых, неподвижных и циркулирующих, расположенных интра- и экстраваскулярно клеток эритроцитарного ряда, находящихся на всех стадиях развития – образования (резервный, пролиферирующий, созревающий пул в кроветворной ткани), функционирования (циркулирующий пул в крови) и гибели в макрофагоцитах органов кроворазрушения).

В крови увеличивается число полихроматофильных эритроцитов, ретикулоцитов, появляются единичные нормобласты (регенераторная анемия). Цветовой показатель снижается (гипохромная анемия), так как ускоренная регенерация опережает созревание клеток, которые не успевают потерять признаки своей незрелости (базофильная зернистость, гранулы) и насытиться гемоглобином. Кроме того, массивная острая кровопотеря может привести к дефициту железа и снижению синтеза гемоглобина.

Хроническая постгеморрагическая анемия сопровождается уменьшением запасов железа в организме при повторных кровопотерях и, таким образом, возникновением *железодефицитной анемии* с гипохромией и микроцитозом эритроцитов. При угнетении кроветворения такая анемия может стать гипо- и арегенераторной с резким уменьшением регенеративных форм эритроцитов в мазке крови.

Гемолитическая анемия

Гемолитическая анемия – анемия, возникающая в результате повышенного эритродиереза, когда разрушение эритроцитов преобладает над их образованием.

Классификация. По этиологии гемолитические анемии подразделяются на *приобретенные* и *наследственные*. В свою очередь, в зависимости от этиологических факторов, вызвавших гемолиз эритроцитов, приобретенные гемолитические анемии делятся на *токсические*, обусловленные действием экзогенных и эндогенных гемолитических ядов; *иммунные* (гетеро-, изо-, аутоиммунные), когда гемолиз происходит под влиянием комплекса антиген – антиэритроцитарное антитело; *механические* – при механическом повреждении эритроцитов; *мембранопатии*, связанные с соматической мутацией пролиферирующих клеток эритроцитарного ряда и образованием популяции эритроцитов с дефектом структуры мембраны.

На основании того, какие генетические нарушения привели к усилению гемолиза эритроцитов, наследственные гемолитические анемии подразделяют на *наследственные мембранопатии*, *ферментопатии* и *гемоглобинопатии*, вызванные генетическими дефектами структуры мембраны, активности ферментов эритроцитов и синтеза гемоглобина. Имеется две разновидности наследственных гемоглобинопатий: анемии, связанные с нарушением синтеза цепей глобина, и анемии, обусловленные наследственным дефектом первичной структуры цепей глобина.

Этиология приобретенных гемолитических анемий. *Токсическая гемолитическая анемия* может развиться под влиянием гемолитических ядов (соединения мышьяка, свинца, нитробензол, фенилгидразин; алкоголь, желчные кислоты, токсические продукты азотистого обмена; змеиный, грибной, пчелиный яды и др.), а также при действии возбудителей инфекционных и паразитарных заболеваний (гемолитический стрептококк, анаэробная инфекция, малярийный плазмодий, лейшмания).

Иммунная (гетеро-, изо-, аутоиммунная) гемолитическая анемия развивается при переливании видо-, группо- и резус-несовместимой крови; резус-несовместимости матери и плода; образовании аутоантител против собственных эритроцитов при изменении их антигенных свойств под влиянием лекарственных препаратов, вирусов, микроорганизмов или в результате соматической мутации иммуноцитов, когда возникает «запретный» клон лимфоцитов, продуцирующих антитела к нормальным антигенам эритроцитов (при лейкозе, системной красной волчанке и др.).

Механическое повреждение эритроцитов может возникнуть при протезировании кровеносных сосудов и клапанов сердца, длительном марше или беге по твердому грунту (маршевая гемоглобинурия), спленомегалии.

Причиной *приобретенной мембранопатии* может стать соматическая мутация эритробластов под действием вирусов, микроорганизмов, лекарственных препаратов с образованием патологической популяции эритроцитов, у которых нарушается структура мембраны и повышается чувствительность к комплементу (пароксизмальная ночная гемоглобинурия).

Патогенез. Механизм гемолиза при *приобретенной гемолитической анемии* заключается в повреждении структуры мембран эритроцитов. Одни гемолитические факторы (например, механические) оказывают прямое повреждающее действие, другие (мышьяковистый водород, нитриты), являясь сильными окислителями, вызывают сначала метаболические, а затем функциональные и структурные изменения в мембране и строме эритроцитов, приводящие к их гемолизу. Многие гемолитические яды биологического происхождения обладают ферментной активностью (лецитиназная активность стрепто-, стафилолизинов, яда насекомых и змей), разрушая лецитин мембран. При иммунных гемолитических анемиях IgG и IgM присоединяют к эритроцитарной мембране комплемент, который при этом активируется и вызывает ее ферментативный лизис.

Под влиянием гемолитических агентов в мембранах эритроцитов образуются поры, через которые из клетки выходят ионы калия, фосфаты, а ионы натрия поступают в клетку. Вследствие сдвигов ионного баланса вода проникает в эритроцит, который при этом набухает, *приобретает сферическую форму, его клеточная поверхность* уменьшается, снижается способность к деформации. Такие сфероциты не могут пройти через межэндотелиальные поры синусов селезенки и фагоцитируются селезеночными макрофагоцитами. Когда объем эритроцита достигает критического (146% первоначального), *а размер пор мембраны превышает 6 нм, наступает гемолиз с выходом* гемоглобина в плазму.

Гемолиз эритроцитов при приобретенных гемолитических анемиях происходит преимущественно в кровеносном русле. Однако при резус-конфликте (гемолитическая болезнь новорожден-

ных) антирезусные агглютинины, образовавшиеся в организме резус-отрицательной матери, вызывают гемолиз резус-положительных эритроцитов плода или новорожденного не только внутри сосудов, но и в печени и селезенке (внутриклеточный гемолиз).

При *наследственной гемолитической анемии* гемолиз обусловлен 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 с аутосомно-доминантным наследованием) генетический дефицит в мембране эритроцитов Ca^{2+}-зависимой АТФазы и фосфолипидов приводит к повышению проницаемости мембраны. В клетки поступают ионы натрия и вода, эритроциты превращаются в *сфероциты* с резко пониженной способностью деформироваться при прохождении через синусы селезенки. Отрыв части оболочки у таких эритроцитов ведет к образованию микросфероцитов с укороченной продолжительностью жизни (8–14 дней вместо 120 дней в норме) в связи с захватом их макрофагоцитами селезенки и печени (внутриклеточный гемолиз).

При *наследственной ферментопатии*, например глюкозо-6-фосфатдегидрогеназодефицитной анемии (доминантное, сцепленное с Х-хромосомой наследование), острый внутрисосудистый гемолиз эритроцитов, возникающий при приеме лекарств с высокой окислительной способностью (противомалярийные препараты, фтивазид и др.), обусловлен повреждением клеточных мембран перекисями, так как в эритроцитах с дефицитом Г-6-ФДГ понижено содержание восстановленного глутатиона (антиоксиданта).

Внутриклеточный гемолиз эритроцитов при *наследственной гемоглобинопатии* связан с синтезом аномального или не свойственного данному возрасту гемоглобина[1]. Так, при серповидноклеточной анемии[2] образуется HbS (в β-цепи глобина глутаминовая кислота заменена валином), который в восстановленном состоянии выпадает в кристаллы и вызывает деформацию эритроцитов (серповидная форма); гипоксия способствует усилению гемолиза таких эритроцитов. При α-талассемии (генетический дефект синтеза α-цепей) происходит гемолиз эритроцитов с аномальным гемоглобином – Bart–Hb(γ_4) у новорожденных и HbH(β_4) у взрослых людей.

[1] В норме эритроциты плода содержат преимущественно фетальный гемоглобин HbF($\alpha_2\gamma_2$) и небольшое количество гемоглобина взрослых HbA_1($\alpha_2\beta_2$), синтез которых начинается после 8-й недели эмбриональной жизни; эритроциты новорожденного – 70–90% HbF и 10–30% HbA_1; к концу первого года жизни и у взрослого человека эритроциты содержат 96–98% HbA_1, 2–3% HbA_2($\alpha_2\delta_2$) и 1–2% HbF.

[2] Серповидноклеточная анемия наследуется с неполным доминированием. Поэтому гомозиготы по HbS, в эритроцитах которых содержится только HbS, болеют тяжелой формой анемии; гетерозиготы (их эритроциты имеют 22–45% HbS и 55–78% HbA_1) – носители серповидной аномалии эритроцитов, гемолиз которых происходит в условиях гипоксии.

при β-талассемии, когда нарушен синтез β-цепей и не образуется $HbA_1(\alpha_2\beta_2)$, гемолизируются эритроциты, содержащие фетальный гемоглобин ($\alpha_2\gamma_2$) или же $HbA_2(\alpha_2\delta_2)$.

Следствием массивного гемолиза эритроцитов является анемия с нарушением дыхательной функции крови и развитием *гипоксии*. Образовавшийся при распаде эритроцитов гемоглобин циркулирует в крови (гемоглобинемия) и соединяется с гаптоглобином в крупномолекулярный комплекс, не проходящий через почечный фильтр. *Если же содержание свободного гемоглобина в плазме превышает* 30,9 ммоль/л (337 г/л) илиисходный уровень гаптоглобина низкий, когда не связанный с последним гемоглобин начинает выделяться с мочой (*гемоглобинурия*). Частично гемоглобин поглощается клетками макрофагоцитарной системы и расщепляется в них до гемосидерина. *Гемосидероз* селезенки, почек, печени, костного мозга сопровождается реактивным разрастанием соединительной ткани и нарушением функций этих органов. Повышенное образование из гемоглобина желчных пигментов обусловливает развитие *гемолитической желтухи* (см. главу XXII – «Патологическая физиология печени»). Кроме того, внутрисосудистый распад эритроцитов может привести к появлению тромбов и нарушению кровоснабжения тканей, отсюда – трофические язвы конечностей, дистрофические изменения в селезенке, печени, почках. В результате поступления в сосудистое русло большого количества эритроцитарного тромбопластина возможно развитие ДВС-синдрома.

Картина крови. Приобретенная гемолитическая анемия по типу кроветворения является эритробластической, по степени регенерации костного мозга – регенераторной, по цветовому показателю – нормо- или гипохромной, реже – ложногиперхромной (вследствие абсорбции гемоглобина на эритроцитах). Степень уменьшения количества эритроцитов и гемоглобина зависит от интенсивности гемолиза. В мазке крови обнаруживаются клетки физиологической регенерации и дегенеративно измененные эритроциты (пойкилоцитоз; разорванные, фрагментированные эритроциты, анизоцитоз). Появление большого количества эритробластов и нормобластов характерно для гемолитической болезни новорожденных.

При наследственной гемолитической анемии отмечается усиленная регенерация эритроцитарного ростка часто с *неэффективным эритропоэзом*, когда в костном мозге разрушаются ядерные формы эритроцитов. В мазке крови наряду с регенеративными формами (высокий ретикулоцитоз, полихроматофилия, единичные ядерные формы эритроцитов) находятся дегенеративно измененные клетки (микросфероциты при болезни Минковского–Шоффара, серповидные при S-гемоглобинопатии, мишеневидные, базофильно пунктированные – при талассемии). При частых гемолитических кризах может возникнуть гипорегенераторная анемия.

Анемия, обусловленная нарушением эритропоэза

Классификация. В зависимости от механизмов нарушения эритропоэза можно выделить следующие разновидности анемии:

- *дисрегуляторная*, обусловленная нарушением регуляции эритропоэза при снижении выработки эритропоэтина или повышенной продукции его ингибиторов (при хронических заболеваниях почек, гипофункции гипофиза, щитовидной железы);
- *дефицитная*, возникающая вследствие недостатка веществ, необходимых для образования эритроцитов (железо-, B_{12}-, фолиево-, белководефицитная анемия);
- *ферментопатия*, вызванная нарушением активности ферментов, участвующих в эритропоэзе (например, в синтезе порфирина и гема);
- *гипо(а)пластическая* при поражении эритроцитарного ростка костного мозга, сопровождающемся резким угнетением костномозгового кроветворения;
- *метапластическая* – при замещении или вытеснении эритроцитарного ростка другой тканью.

Железодефицитная анемия

Железодефицитная анемия – анемия, вызванная недостатком железа в организме в результате нарушения баланса между его поступлением, использованием и потерей. Это самый распространенный вид анемии (80% всей заболеваемости анемиями).

Этиология. Наиболее частой причиной развития железодефицитной анемии (ЖДА) являются повторные и длительные, иногда массивные однократные кровотечения, приводящие к потере железа вместе с эритроцитами. Чаще всего это наблюдается при маточных, реже – желудочно-кишечных, почечных, легочных кровотечениях, при геморрагическом синдроме (см. «Постгеморрагическая анемия»).

ЖДА может возникать при нарушении поступления железа с пищей (при кормлении детей только коровьим или козьим молоком) и повышенном расходе железа в период роста, созревания организма, при беременности, лактации. Кроме того, причиной развития ЖДА служит снижение всасывания железа при заболеваниях пищевого канала (гипоацидный гастрит, хронический энтерит) или резекции его отделов, а также нарушение транспорта железа (гипотрансферринемия при поражении печени, наследственная атрансферринемия[1]), его утилизации из резервов[2] (при инфекции, интоксикации, глистной инвазии) и депонировании (при гепатитах, циррозе печени).

---

[1] Трансферрин – белок плазмы крови, являющийся основным переносчиком железа, синтезируется в печени.

[2] Резервное железо находится в составе главным образом белка ферритина (депонируется в печени, мышцах), а также гемосидерина (содержится в макрофагоцитах костного мозга, селезенки, купферовских клетках печени) и миоглобина скелетных мышц.

Патогенез. Экзогенный или эндогенный дефицит железа в организме характеризуется уменьшением и постепенным истощением резервов железа, что проявляется исчезновением гемосидерина в макрофагоцитах печени и селезенки, снижением до 2–5% в костном мозге количества сидеробластов (клетки, содержащие железо в виде гранул ферритина; их число в норме – 20–40%). В крови понижается концентрация сывороточного железа (*гипосидеремия* достигает 1,8–2,7 мкм/л вместо 12,5–30,4 мкм/л в норме) и степень насыщения им трансферрина, что приводит к уменьшению транспорта железа в костный мозг. Нарушается включение железа в эритроцитарные клетки, снижается синтез гема в гемоглобине и некоторых железосодержащих и железозависимых ферментов (каталазы, глутатионпероксидазы) в эритроцитах, что повышает их чувствительность к гемолизирующему действию окислителей. Увеличивается неэффективный эритропоэз вследствие возросшего гемолиза эритрокариоцитов в костном мозге и эритроцитов в крови. Продолжительность жизни эритроцитов уменьшается.

В организме при железодефицитной анемии возникают компенсаторные реакции – усиление абсорбции железа в пищевом канале, повышение концентрации трансферрина, гиперплазия эритроцитарного ростка, увеличение интенсивности гликолиза и активности 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах, способствующее лучшей отдаче кислорода тканям. Однако эти реакции оказываются недостаточными, чтобы восполнить дефицит железа в организме и улучшить кислородтранспортную функцию крови при уменьшении общего количества эритроцитов и содержания в них гемоглобина. Возникают морфологические изменения в эритроцитарных клетках костного мозга: гипохромия, связанная с недостаточной гемоглобинизацией, преобладание базофильных нормобластов над ацидофильными в костном мозге, микроцитоз, деструкция ядерных клеток (нарушение митоза, кариорексис, вакуолизация цитоплазмы эритробластов и нормобластов).

Наряду с патологическими изменениями эритропоэза дефицит железа в организме приводит к уменьшению миоглобина и активности железосодержащих ферментов тканевого дыхания. Следствием гемической и тканевой гипоксии при железодефицитной анемии являются атрофические и дистрофические процессы в тканях и органах, особенно выраженные в пищевом канале (*глоссит, гингивит, кариес зубов, поражение слизистой оболочки* пищевода, атрофический гастрит с ахилией) и сердце (дистрофия миокарда).

Картина крови. Железодефицитная анемия – это анемия с эритробластическим типом кроветворения, гипохромная с низким цветовым показателем (0,6 и меньше). Количество гемоглобина снижается в большей степени, чем число эритроцитов. Для мазка крови характерны гипохромия, «тени» эритроцитов, анулоциты, микроцитоз, пойкилоцитоз. Количество ретикулоцитов зависит от реге-

нераторной способности эритроцитарного ростка (регенераторная или чаще гипорегенераторная анемия).

B_{12}- и фолиеводефицитная анемия

B_{12}- и фолиеводефицитная анемия – анемия, связанная с нарушением синтеза нуклеиновых кислот и заменой эритробластического типа кроветворения мегалобластическим вследствие недостатка в организме цианокобаламина (витамина B_{12}) и фолиевой кислоты (мегалобластная анемия).

Этиология. По этиологии эти анемии могут быть приобретенными и наследственными. Причины, общие для B_{12}- и фолиеводефицитной анемий, следующие: 1) недостаток этих витаминов в пище (вскармливание грудных детей козьим молоком, сухими молочными смесями); 2) нарушение всасывания витаминов в тонкой кишке (при резекции тощей кишки или поражении ее опухолью, множественными дивертикулами, при тропическом спру, дифиллоботриозе, алкоголизме); 3) повышенное расходование витаминов при беременности (когда эмбриональный тип кроветворения у плода сменяется эритробластическим, увеличивается потребление плодом цианокобаламина и фолиевой кислоты матери); 4) нарушение депонирования витаминов при диффузном поражении печени (гепатит, цирроз). Кроме того, дефицит цианокобаламина возникает в результате нарушения образования внутреннего фактора Касла – мукопротеида (транскоррина) – при наследственном дефекте выработки его клетками желез желудка, при поражении слизистой оболочки желудка опухолью, сифилитической гуммой, большими дозами алкоголя, при резекции желудка, разрушении мукопротеида аутоантителами.

Причиной возникновения пернициозной анемии (злокачественной, анемии Аддисона–Бирмера), являющейся разновидностью B_{12}-дефицитной анемии, могут быть генетически детерминированный дефицит транскоррина (наследуется по аутосомно-рецессивному типу) или же аутоиммунный процесс, о чем свидетельствует обнаружение у больных в сыворотке и желудочном соке антител (IgG, IgA) к антигенам цитоплазмы париетальных клеток, реже – к внутреннему фактору.

Патогенез. При дефиците цианокобаламина (его кофермента – метилкобаламина) не происходит превращения фолиевой кислоты в ее коферментную форму – тетрагидрофолиевую кислоту, без которой невозможен синтез тимидинмонофосфата, входящего в состав ДНК. Нарушается клеточное деление и прежде всего страдают активно размножающиеся клетки кроветворной ткани. В костном мозге задерживается размножение и созревание эритрокариоцитов, эритробластический тип кроветворения заменяется мегалобластическим, возрастает неэффективный эритропоэз, укорачивается продолжительность жизни эритроцитов. Вследствие нарушения кроветворения и гемолиза эритроцитов развивается анемия, при которой

клетки патологической регенерации и эритроциты с признаками дегенерации появляются не только в костном мозге, но и в крови. Извращение лейко- и тромбоцитопоэза проявляется уменьшением числа лейкоцитов и тромбоцитов, выраженной атипией клеток.

Возникновение атипичного митоза и гигантских клеток эпителия пищевого канала приводит к развитию воспалительно-атрофических процессов в слизистой оболочке его отделов (глоссит, стоматит, эзофагит, ахилический гастрит, энтерит). Это усугубляет первичное нарушение секреции и всасывания внутреннего фактора и, следовательно, усиливает дефицит витаминов (порочный круг).

В результате недостатка цианокобаламина (его кофермент дезоксиаденозилкобаламин участвует в образовании янтарной кислоты из метилмалоновой кислоты) в организме накапливается метилмалоновая кислота, токсичная для нервных клеток, а в нервных волокнах синтезируются жирные кислоты с измененной структурой, что отражается на образовании миелина и ведет к повреждению аксона. Развивается дегенерация задних и боковых столбов спинного мозга (*фуникулярный миелоз*), поражаются черепные и периферические нервы с развитием многообразной неврологической симптоматики.

Картина крови. B_{12}- и фолиеводефицитные анемии – это анемии *с мегалобластическим типом кроветворения, гиперхромные, макроцитарные*. Содержание эритроцитов и гемоглобина в крови при этих анемиях может резко снижаться, однако цветовой показатель выше 1 (1,4–1,8) в связи с наличием в крови больших по объему мегалобластов и мегалоцитов, насыщенных гемоглобином.

В мазке крови появляются клетки патологической регенерации костного мозга – *мегалоциты* (интенсивно окрашенные клетки *диаметром 10–12 мкм и более, не имеющие центрального просветления*, несколько овальной формы) и единичные *мегалобласты* (крупные клетки размером 12–15 мкм с базофильной, полихроматофильной или ацидофильной цитоплазмой и нежносетчатым, обычно эксцентрично расположенным ядром). Существует точка зрения, согласно которой мегалобласты и мегалоциты при B_{12}- и фолиеводефицитных анемиях не идентичны эмбриональным клеткам эритроцитарного ряда и только внешне похожи на них. В крови встречается много дегенеративно измененных эритроцитов: пойкилоцитоз, анизоцитоз, гиперхромные мегало- и макроциты, мегалоциты с включениями в виде телец Жолли, колец Кебота, эритроциты с базофильной зернистостью. Уменьшается количество клеток физиологической регенерации (ретикулоциты, полихроматофилы), так как в костном мозге наблюдается раздражение эритроцитарного ростка с преобладанием мегалобластического эритропоэза на фоне угнетения эритробластического кроветворения. Наблюдается лейко- и тромбоцитопения с атипическими клетками (например, гигантские полисегментированные нейтрофильные гранулоциты размером 20–30 мкм, с 8–10 сегментами).

АНЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЕМ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ЭРИТРОПОЭЗЕ

Железодефицитная анемия

К этой разновидности анемий фактически можно отнести многие анемии, в том числе и те наследственные мембрано-, ферменто- и гемоглобинопатии, которые рассмотрены в разделе гемолитических анемий, так как при них также страдает эритропоэз в результате генетического нарушения синтеза тех или иных ферментов. Однако следствием дефекта эритропоэза является усиленный гемолиз эритроцитов, ставший главным патогенетическим механизмом возникновения этих анемий, что и позволяет их включать как в группу гемолитических, так и анемий, связанных с нарушением эритропоэза.

Снижение активности ферментов, участвующих в синтезе порфиринов и гема, лежит в основе развития наследственной и приобретенной железорефрактерной анемии (сидероахрестической, т. е. анемии от неиспользования железа), устойчивой к лечению препаратами железа.

Этиология. *Железорефрактерная анемия* может возникнуть при нарушении различных этапов биосинтеза гемоглобина, катализируемых теми или иными ферментами: от взаимодействия глицина с янтарной кислотой, через последовательное образование δ-аминолевулиновой кислоты (АЛК), порфобилиногена, уро-, копро-, протопорфириногена, протопорфирина, гема и до формирования молекулы гемоглобина. Этот вид анемии может быть следствием генетического дефекта синтеза АЛК или протопорфирина, который наследуется рецессивно, сцепленно с Х-хромосомой. Однако более частой причиной является дефицит пиридоксальфосфата, образующегося в организме из пиридоксина (витамина B_6) и являющегося коферментом синтетазы АЛК. Снижение содержания пиридоксальфосфата происходит не столько при недостатке пиридоксина в пище (при искусственном вскармливании грудных детей), сколько при лечении лекарственными препаратами, повышающими потребление витамина B_6 (например, противотуберкулезное средство изониазид). Бытовое и производственное отравление свинцом также вызывает нарушение синтеза порфиринов в связи с тем, что свинец блокирует сульфгидрильные группы в ферментах, участвующих в образовании гема (дегидразы АЛК, декарбоксилазы уропорфириногена, гемсинтетазы).

Патогенез. Уменьшение активности ферментов, участвующих в образовании порфиринов и гема, приводит к снижению утилизации железа и нарушению синтеза гема гемоглобина, что ведет к развитию *гипохромной анемии* с низким содержанием гемоглобина в эритроцитах при одновременном *повышении содержания сывороточного железа* в крови (до 54–80 мкмоль/л). В костном мозге наблюдается раздражение эритроцитарного ростка и увеличение количества базофильных нормобластов и эритрокариоцитов с включением железа («кольцевых» сидеробластов), в то же время уменьшается число гемоглобинизированных форм, повышается неэффективный

эритропоэз и укорачивается продолжительность жизни эритроцитов. Отложение железа во внутренних органах сопровождается вторичным разрастанием соединительной ткани (гемосидероз печени, сердца, поджелудочной железы и других органов).

Гипопластическая (апластическая) и метапластическая анемии

Гипопластическая анемия – анемия, при которой поражается эритроцитарный росток костного мозга на фоне глубокой депрессии кроветворения и резко снижается продукция эритроцитов, а также гранулоцитов и тромбоцитов (панцитопения).

Классификация. Гипопластическая анемия по этиологии делится на приобретенную и наследственную. По патогенезу приобретенная гипопластическая анемия является дисрегуляторной, миелотоксической, иммунной.

Этиология. Гипопластическая анемия развивается при действии следующих экзогенных факторов: *1) химических – лекарственных средств* [сульфаниламиды, левомицетин (хлорамфеникол), цитостатики, *противотуберкулезные препараты*], бензола и его производных, пестицидов; 2) ионизирующей радиации; 3) инфекционных – вирус гепатита, гриппа, инфекционного мононуклеоза, возбудители туберкулеза, скарлатины. К эндогенным факторам возникновения гипопластической анемии относятся генетические дефекты эритропоэза, гипофункция эндокринных желез (тимуса, щитовидной железы, яичников), образование аутоантител к клеткам эритропоэтической ткани, нарушение выработки эритропоэтина при заболеваниях почек и увеличение ингибиторов эритропоэтина.

Патогенез. В патогенезе гипопластической анемии можно выделить 3 главных механизма, обусловливающих угнетение гемопоэза, в том числе эритропоэза (возможна избирательная депрессия только эритропоэтической ткани при так называемой парциальной красноклеточной аплазии):

- *уменьшение количества клеток – предшественниц эритроцитарного ряда* под влиянием прямого повреждающего действия *этиологических факторов или же мутации*, в результате которой резко снижается митотическая активность клеток костного мозга, нарушается их состав (например, повышается содержание фетального гемоглобина);
- иммунное повреждение эритропоэтических клеток костного мозга и эритропоэтина антителами и Т-лимфоцитами;
- неполноценность стромального микроокружения эритропоэтических клеток, вследствие чего нарушается их пролиферативная функция и способность к дифференцировке (это доказано в эксперименте на мышах с наследственной апластической анемией, у которых восстанавливалось деление трансплантированных клеток костного мозга только после введения ткани селезенки в качестве кроветворной стромы).

Таким образом, при гипопластической анемии все эти 3 механизма приводят к снижению образования клеток эритроцитарного и как правило, одновременно гранулоцитарного и тромбоцитарного рядов в связи с тем, что может поражаться клетка – предшественница миелопоэза, общая для этих трех рядов. Происходит резкое обеднение костного мозга клеточными элементами, кроветворная ткань замещается жировой. Отмечается неэффективный эритропоэз с укорочением продолжительности жизни эритроцитов. Интрамедуллярное разрушение эритрокариоцитов сочетается с усилением гемолиза эритроцитов в крови, селезенке и печени. Кроме того, тяжесть течения гипопластической анемии усугубляют кровоточивость, возникающая вследствие тромбоцитопении, и инфекционные осложнения, развивающиеся на фоне гранулоцитопении.

Картина крови. Гипопластическая анемия протекает чаще как нормохромная, нормо- или макроцитарная анемия с резким снижением эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов (особенно гранулоцитов) и тромбоцитов (*пancитопения*). Увеличение числа ретикулоцитов в мазке крови служит показателем компенсаторного усиления регенерации в отдельных участках костного мозга. Однако нередко наблюдается и уменьшение регенеративных форм эритроцитов.

Метапластическая анемия – анемия, при которой нарушение эритропоэза обусловлено вытеснением или замещением эритропоэтической ткани опухолевыми метастазами, лейкозными инфильтратами, соединительной, жировой тканью.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ

Патологические изменения лейкоцитов проявляются в нарушении их образования в кроветворной ткани и количественных и качественных сдвигах лейкоцитов крови. Эти изменения могут быть следствием первичного поражения клеток лейкоцитарного ряда в кроветворной ткани и кровеносном русле под влиянием разнообразных причинных факторов. Вторичные изменения лейкоцитов возникают как ответная, часто защитная, реакция организма на патологические процессы, протекающие не в самой системе крови, а в органах и тканях других систем.

Главным звеном в патогенезе нарушений при патологии лейкоцитов является изменение реактивности организма, в том числе иммунологической и аллергической, что связано с функциональными особенностями лейкоцитов – их участием в процессах фагоцитоза, антителообразования, инактивации биологических активных веществ (гистамина, брадикинина, серотонина). Патологические изменения лейкоцитов могут сопровождаться трофическими нарушениями тканей, местными микроциркуляторными расстройствами. Это обусловлено тем, что одна из функций лейкоцитов заключается в снабжении регенерирующих тканей питательными веществами и стимуляторами деления клеток. Гранулоциты участвуют в развитии сосудистых нарушений как переносчики вазоактивных веществ (ба-

фильные, эозинофильные) или же влияют на их синтез и освобождение из тканевых базофилов (нейтрофильные).

НАРУШЕНИЕ ЛЕЙКОПОЭЗА

Выделяют следующие нарушения лейкопоэза: 1) усиление или ослабление образования лейкоцитов в гемопоэтической ткани; 2) нарушение созревания лейкоцитов в кроветворных органах; 3) продукция патологически измененных лейкоцитов. Отдельные виды нарушений лейкопоэза часто сочетаются друг с другом.

Этиология. Нарушение лейкопоэза возникает при действии *биологических* (бактерии, вирусы, простейшие), физических (ионизирующая радиация, ультрафиолетовые лучи) и химических факторов. К эндогенным факторам нарушения лейкопоэза относятся генетические дефекты образования и дифференцировки лейкоцитов.

Патогенез. *Усиление лейкопоэза реактивного характера* может быть обусловлено повышением выработки гуморальных стимуляторов лейкопоэза (колониестимулирующий фактор[1]) и уменьшением продукции их ингибиторов (кейлон[2], простагландины Е, лактоферрин, изоферритин). При этом отмечается пролиферация лейкопоэзчувствительных[3] клеток костного мозга с ускорением их последующей дифференцировки в зрелые лейкоциты. Увеличенное поступление лейкоцитов в кровь приводит к развитию лейкоцитоза (см. с. 378).

От этиологического фактора зависит, какие клетки лейкоцитарного ряда подвергаются гиперплазии. Так, бактериальные эндотоксины стрепто- и стафилококков, некоторые продукты тканевого распада (например, при гемолизе эритроцитов, ишемии) вызывают преимущественное увеличение выработки КСФ, стимулирующего пролиферацию и дифференцировку предшественников нейтрофильных гранулоцитов, что обусловливает повышение уровня нейтрофилов в крови (нейтрофильный лейкоцитоз).

---

[1] Колониестимулирующий фактор (КСФ) — гликопротеид с относительной молекулярной массой 45 000, обеспечивающий рост колоний в культуре тканей из клеток-предшественниц грануло-, моно-, лимфо-, эритро- и тромбоцитарного рядов, относящихся к III классу унипотентных клеток. Он вырабатывается моноцитами и макрофагами костного мозга и крови (после предварительной их стимуляции Т-лимфоцитами), лимфоцитами селезенки и другими клетками. Пролиферация и дифференцировка нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов определяется разной концентрацией общего для них КСФ; для эозинофилопоэза выявлен специфический КСФ. Предполагается наличие сходных КСФ, усиливающих размножение и созревание клеток-предшественниц Т-, В-лимфоцитов и базофильных гранулоцитов. Продукция КСФ макрофагами и моноцитами подавляется под влиянием ряда веществ, синтезируемых этими же клетками: лактоферрин, изоферритин, простагландины Е.

[2] Кейлон, угнетающий пролиферацию гранулоцитов, образуется в зрелых клетках и представляет собой полипептид с низкой относительной молекулярной массой (5000). В лимфоцитах также обнаружен кейлон, тормозящий синтез ДНК и являющийся специфическим ингибитором лимфопоэза.

[3] Лейкопоэтины — гуморальные стимуляторы лейкопоэза (названы по аналогии с эритропоэтинами), к числу которых относится КСФ.

Усиление эозинофилопоэза и ускорение выхода эозинофильных гранулоцитов из костного мозга в кровь, наблюдаемое при аллергических заболеваниях, связано с увеличением синтеза КСФ в лимфоцитах после антигенной стимуляции, а кроме того, с повышением проницаемости костномозгового барьера под влиянием гистамина и других биологически активных веществ, освобождающихся при реакции антиген–антитело.

Усиление лейкопоэза опухолевой природы происходит при действии канцерогенных факторов, вызвавших мутацию генов, ответственных за размножение и дифференцировку кроветворных клеток II–IV классов, что характерно для лейкоза.

Угнетение лейкопоэза может быть обусловлено нарушением регуляции образования лейкоцитов (при уменьшении выработки КСФ или увеличении продукции ингибиторов лейкопоэза), дефицитом пластических факторов, необходимых для лейкопоэза (при белковом голодании, недостатке цианокобаламина и фолиевой кислоты). Лейкопоэз снижается при наследственном или приобретенном поражении клеток-предшественниц грануло- и агранулоцитов и стромальных клеток, определяющих в норме дифференцировку стволовых клеток в направлении миело- и лимфоцитопоэза или же при генерализованном поражении всей лейкопоэтической ткани. Такое уменьшение лейкопоэза наблюдается при наследственной нейтропении, воздействии ионизирующего излучения, опухолевых метастазах и лейкозных инфильтратах, вытесняющих нормальные продуценты лейкоцитов, при повышенном разрушении клеток лейкопоэтического ряда в кроветворных органах при лекарственной аллергии.

Угнетение лейкопоэза, подобно его усилению, в определенных случаях захватывает либо все ряды лейкоцитов, либо преимущественно один из них.

Нарушение созревания лейкоцитов вызывается блоком дифференцировки на том или ином уровне развития клеток. Этот процесс регулируется генетически и обеспечивается определенными метаболическими реакциями. К его изменению приводят мутация (при лейкозах, наследственных дефектах созревания лейкоцитов), действие экзогенных и эндогенных факторов (возбудители гнойных и вирусных инфекций, лекарственные аллергены, интоксикация). Очень часто нарушение созревания лейкоцитов сопутствует их увеличенной продукции при реактивной и опухолевой гиперплазии клеток гемопоэтического ряда, но может возникнуть и при угнетении лейкопоэза. Кроме того, ускоренный выход незрелых лейкоцитов из костного мозга в кровь связывают с изменением проницаемости костномозгового барьера, в регуляции которой принимают участие и гликокортикоиды.

Снижение способности лейкоцитарных клеток к созреванию в костном мозге приводит к появлению незрелых клеток в крови, что отмечается при лейкемоидных реакциях и ядерном сдвиге нейтрофильных гранулоцитов влево.

Продукция патологически измененных лейкоцитов в костном мозге может возникнуть в результате опухолевой трансформации кроветворной ткани при лейкозе, генетически обусловленных нарушениях структуры (наследственная пельгеровская аномалия гранулоцитов) и обмена веществ в лейкоцитах. Например, при доминантно наследуемой пельгеровской аномалии лейкоцитов образуются нейтрофильные гранулоциты, которые и после созревания, поступив в кровь, сохраняют круглое, палочковидное или двусегментное ядро. Наследственный дефицит миелопероксидазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы приводит к снижению фагоцитарной активности лейкоцитов (о синдроме Чедиака–Хигаси см. главу VI – «Патологическая физиология иммунной системы»). Возможен и неэффективный лейкопоэз с укорочением продолжительности жизни лейкоцитов. Патологические клоны лимфоцитов могут продуцировать аутоантитела против собственных тканей, что вызывает развитие аутоиммунных заболеваний.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ И КАЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ В КРОВИ

Количественные изменения лейкоцитов в крови проявляются в виде увеличения (*лейкоцитоз*) или уменьшения (*лейкопения*) количества лейкоцитов в крови по сравнению с нормой (4–9 Г/л или $4–9 \cdot 10^9$/л)[1].

Качественные изменения лейкоцитов заключаются в повышении содержания в крови незрелых форм лейкоцитов (V класс созревающих клеток) и дегенеративных изменениях лейкоцитов.

ЛЕЙКОЦИТОЗ

Лейкоцитоз – увеличение общего количества лейкоцитов в крови свыше 9 Г/л ($9 \cdot 10^9$/л).

Классификация. Различают абсолютный и относительный лейкоцитоз.

Абсолютный лейкоцитоз – повышение количества лейкоцитов в крови вследствие усиления лейкопоэза реактивного или опухолевого характера в кроветворных органах или же увеличенного их поступления из костномозгового депо в кровеносные сосуды.

Относительный лейкоцитоз – увеличение числа лейкоцитов в крови в результате перераспределения лейкоцитов из пристеночного пула в циркулирующий или же их скопления в очаге воспаления. Кроме того, в связи с тем, что возрастание общего числа лейкоцитов обычно сочетается с преимущественным увеличением количества отдельных видов лейкоцитов, лейкоцитоз подразделяется на нейтрофилез, эозинофилию, базофилию, лимфоцитоз и моноцитоз.

Этиология. Причины возникновения *нейтрофилеза* разнообразны. Это инфекционные факторы (стрепто-, стафилококки,

[1] По Международной системе единиц Г – гига = 10^9.

грибы), продукты тканевого распада (при инфаркте миокарда, остром гемолизе, злокачественных опухолях), токсические метаболиты (при уремии, печеночной коме), физические (холод, тепло) и психические (страх, ярость) факторы, хронический миелолейкоз.

Эозинофилия наблюдается при аллергических и паразитарных заболеваниях (гельминтозы, амебиаз), хроническом миелолейкозе.

Базофилия отмечается при микседеме, язвенном колите, хроническом миелолейкозе, после удаления селезенки.

Лимфоцитоз вызывают некоторые вирусы (инфекционного мононуклеоза, гепатита, кори), микроорганизмы (возбудители коклюша, туберкулеза, сифилиса); высокий лимфоцитоз наблюдается при хроническом лимфолейкозе.

Моноцитоз развивается при действии вирусов, микроорганизмов, простейших (при инфекционном мононуклеозе, краснухе, туберкулезе, малярии), септическом эндокардите, коллагенозах.

Патогенез. Можно выделить следующие механизмы возникновения лейкоцитоза: 1) повышение продукции лейкоцитов в кроветворных органах (усиление лейкопоэза реактивного характера или при опухолевой гиперплазии лейкопоэтической ткани), когда возрастает митотический, созревающий и резервный пул лейкоцитов в костном мозге; 2) ускорение выхода лейкоцитов из костного мозга в кровь вследствие повышения проницаемости костномозгового барьера под действием гликокортикоидов, а также при усилении протеолиза оболочки, окружающей островок гранулопоэза при септических состояниях; 3) перераспределение лейкоцитов в результате их мобилизации из пристеночного (краевого, маргинального) пула в циркулирующий (после введения адреналина, при эмоциональном напряжении, под влиянием эндотоксинов микроорганизмов), вследствие перераспределения крови (при шоке, коллапсе) или же повышенной миграции лейкоцитов в очаг воспаления (при аппендиците, флегмоне).

Лейкоцитоз очень часто сочетается с нарушением созревания клеток лейкоцитарного ряда в костном мозге и продукцией патологически измененных лейкоцитов.

При лейкоцитозе, возникшем вследствие реактивной гиперплазии лейкопоэтической ткани, как правило, повышается функциональная активность лейкоцитов, что приводит к усилению защитных реакций организма. Нейтрофильный лейкоцитоз и моноцитоз протекают с параллельным увеличением фагоцитарной активности лейкоцитов. Эозинофильный лейкоцитоз благодаря антигистаминной функции эозинофильных гранулоцитов играет компенсаторную роль при аллергических реакциях. В то же время лейкоцитоз при лейкозе может сочетаться с понижением защитных свойств клеток лейкопоэтического ряда, что обусловливает иммунологическую гипореактивность, при которой организм страдает от ауто- и вторичных инфекций.

Картина крови. Увеличение общего числа лейкоцитов при лейкоцитозе сопровождается изменением лейкоцитарной формулы[1] (процентного содержания отдельных форм лейкоцитов, рассчитанного при подсчете 200 клеток в окрашенном мазке крови). Абсолютный и относительный характер этих изменений устанавливается при определении абсолютного содержания различных форм гранулоцитов и агранулоцитов в 1 л. Расчет проводится на основании знания общего числа лейкоцитов в 1 л крови и лейкоцитарной формулы. Так, абсолютный нейтрофильный лейкоцитоз при гнойных воспалительных заболеваниях сопровождается уменьшением процентного содержания лимфоцитов в лейкоцитарной формуле (относительная лимфопения). Однако расчет абсолютного количества лимфоцитов на фоне высокого общего лейкоцитоза позволяет установить отсутствие угнетения лимфоцитарного ростка.

При лейкоцитозе, особенно нейтрофильном, в крови нередко появляются незрелые клетки (ядерный сдвиг влево – см. с. 378). Большое количество дегенеративно измененных лейкоцитов при лейкоцитозе отмечается в крови при сепсисе, гнойных процессах, инфекционных заболеваниях, распаде злокачественной опухоли.

ЛЕЙКОПЕНИЯ

Лейкопения – это уменьшение общего количества лейкоцитов в крови ниже 4 Г/л ($4 \cdot 10^9$/л).

Классификация. Лейкопения, как и лейкоцитоз, может быть *абсолютной* и *относительной* (перераспределительной). При преимущественном снижении отдельных форм лейкоцитов выделяют нейтро-, эозино-, лимфо-, моноцитопению.

Этиология. Причинами возникновения *нейтропении* могут быть действие инфекционных факторов (вирусы гриппа, кори, брюшнотифозный токсин, риккетсии сыпного тифа), физических факторов (ионизирующее излучение), лекарственных препаратов (сульфаниламиды, барбитураты, цитостатики), бензола, дефицит витамина B_{12}, фолиевой кислоты, анафилактический шок, гиперспленизм, а также генетический дефект пролиферации и дифференцировки нейтрофильных гранулоцитов (наследственная нейтропения).

Эозинопения наблюдается при повышении продукции кортикостероидов (стресс, болезнь Иценко–Кушинга), введении кортикотропина и кортизона, острых инфекционных заболеваниях.

Лимфопения развивается при наследственных и приобретенных иммунодефицитных состояниях, стрессах. Лимфопения характерна для лучевой болезни, милиарного туберкулеза, микседемы.

[1] Показатели лейкоцитарной формулы (лейкограммы) и абсолютного содержания лейкоцитов в норме: базофильные гранулоциты – 0–1%, 0–0,09 Г/л, 0–90 в 1 мкл; эозинофильные гранулоциты – 2–5%, 0,08–0,45 Г/л, 80–450 в 1 мкл; нейтрофильные гранулоциты: миелоциты – 0–1%, 0–0,09 Г/л, 0–90 в 1 мкл; палочкоядерные – 1–6%, 0,04–0,54 Г/л, 40–540 в 1 мкл; сегментоядерные – 51–67%, 2,04–6,03 Г/л, 2040–6030 в 1 мкл; моноциты – 3–11%, 0,16–0,72 Г/л, 160–720 в 1 мкл, лимфоциты – 20–40%, 0,8–3,6 Г/л, 800–3600 в 1 мкл.

Моноцитопения отмечается при всех тех синдромах и заболе-ях, при которых имеет место депрессия миелоидного ростка кост-мозгового кроветворения (например, при лучевой болезни, т-септических состояниях, агранулоцитозе).

Патогенез. В основе развития лейкопении лежат следующие м-ханизмы: 1) уменьшение продукции лейкоцитов в гемопоэтич-ткани; 2) нарушение выхода зрелых лейкоцитов из костного м-в кровь; 3) разрушение лейкоцитов в кроветворных органах и к-4) перераспределение лейкоцитов в сосудистом русле; 5) повыш-ное выделение лейкоцитов из организма.

Механизмы, обусловливающие угнетение лейкопоэза, рас-рены выше. Замедление выхода гранулоцитов из костного м-в кровь наблюдается при синдроме «ленивых лейкоцитов» в-ствие резкого понижения их двигательной активности, обусло-ного дефектом клеточной мембраны.

Разрушение лейкоцитов в крови может быть связано с дейст-тех же патогенных факторов, которые вызывают лизис клеток л-копоэтического ряда в кроветворных органах, а также с измене-физико-химических свойств и проницаемости мембран самих л-коцитов как следствие неэффективного лейкопоэза, что и приво-к повышенному лизису лейкоцитов, в том числе в макрофагах с-зенки.

Перераспределительный механизм лейкопении заключает-в том, что изменяется соотношение между циркулирующим и п-стеночным пулом лейкоцитов, что бывает при гемотрансфузион-шоке, воспалительных заболеваниях и др.

В редких случаях лейкопения может быть вызвана повышен-выделением лейкоцитов из организма (при гнойном эндометр-холецистоангиохолите).

Главным *следствием лейкопении является* ослабление реактив-сти организма, вызванное понижением фагоцитарной активн-нейтрофильных гранулоцитов и антителообразовательной функ-лимфоцитов не только в результате уменьшения их общего колич-ства, но и возможного сочетания лейкопении с продукцией функ-онально неполноценных лейкоцитов. Это приводит к увеличен-частоты инфекционных и опухолевых заболеваний у таких боль-особенно при наследственных нейтропениях, дефиците Т- и В-ли-фоцитов. Ярким примером тяжелой ареактивности является с-ром приобретенного иммунодефицита вирусного (СПИД) и ра-ционного происхождения, а также агранулоцитоз и алиментар-токсическая алейкия.

Агранулоцитоз (гранулоцитопения) – резкое уменьшение в кр-гранулоцитов (до 0,75 г/л и меньше) на фоне снижения общего к-личества лейкоцитов (до 1 г/л и меньше) миелотоксического (с п-ражением костного мозга) и иммунного происхождения (разру-ние клеток гранулоцитарного ряда антилейкоцитарными антител-ми). Причинами возникновения агранулоцитоза чаще всего явля-

ся лекарственные препараты, ионизирующее излучение и некоторые инфекции.

Алейкия – апластическое поражение костного мозга с резким угнетением и даже полным выключением миелоидного кроветворения и эритропоэза. Алиментарно-токсическая алейкия развивается при питании перезимовавшим в поле зерном, зараженным плесневыми грибами, образующими токсические вещества. При этом наблюдается *панцитопения* – резкое падение числа лейкоцитов (алейкия), эритроцитов (анемия) и тромбоцитов (тромбоцитопения).

Однако при лейкопении могут возникать и компенсаторные реакции *в виде усиления пролиферации одних ростков лейкопоэтического ряда* при угнетении других. Например, нейтропения может сопровождаться *компенсаторным увеличением продукции моноцитов*, макрофагов, эозинофилов, плазматических клеток, лимфоцитов, что несколько снижает тяжесть клинических проявлений при нейтропении.

НАРУШЕНИЕ СООТНОШЕНИЯ ЗРЕЛЫХ И НЕЗРЕЛЫХ ФОРМ ЛЕЙКОЦИТОВ В КРОВИ

Появление незрелых форм лейкоцитов в крови обусловлено нарушением их созревания в кроветворной ткани и повышением проницаемости костномозгового барьера. Эти изменения обычно протекают на фоне усиленной продукции лейкоцитов вследствие как реактивной, так и опухолевой гиперплазии лейкопоэтической ткани. Если в крови преобладают зрелые, сегментоядерные, клетки гранулоцитарного ряда (прежде всего нейтрофильные гранулоциты) и отсутствуют палочкоядерные и метамиелоциты, то такая гематологическая картина связана с угнетением костномозгового кроветворения.

Картина крови. *При подсчете лейкограммы устанавливают наличие ядерного сдвига нейтрофильных гранулоцитов влево или вправо. Эта терминология связана с особенностью расположения незрелых* нейтрофильных гранулоцитов (миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов) в левой части лейкоцитарной формулы Шиллинга, тогда как зрелые (сегментоядерные) нейтрофильные гранулоциты условно помещены в крайнем правом положении. Увеличение в крови молодых форм нейтрофильных гранулоцитов свидетельствует о *ядерном сдвиге влево*, преобладание зрелых нейтрофильных гранулоцитов с большим количеством сегментов (5–6) на фоне исчезновения более молодых клеток – о *ядерном сдвиге вправо*.

Выделяют следующие разновидности ядерного сдвига влево. *Регенеративный сдвиг* является показателем реактивной активизации гранулоцитопоэза (на фоне умеренного общего лейкоцитоза повышено содержание палочкоядерных и метамиелоцитов, могут встречаться единичные миелоциты). *Гиперрегенеративный сдвиг* отражает чрезмерную гиперплазию лейкопоэтической ткани с нарушением

созревания клеток и выраженным омоложением состава крови. При этом резко возрастает число палочкоядерных гранулоцитов и метамиелоцитов, появляются миелоциты, промиелоциты; общее количество лейкоцитов может быть увеличенным, неизменным и даже пониженным вследствие развивающегося истощения миелоидного ростка после предшествующей его активизации. *Дегенеративный сдвиг* свидетельствует об угнетении и глубоких нарушениях лейкопоэза, когда на фоне общей лейкопении в лейкограмме увеличивается число палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов с дегенеративными изменениями в их цитоплазме и ядре при уменьшении количества сегментоядерных форм и отсутствии метамиелоцитов. *Регенеративно-дегенеративный сдвиг* наблюдается при гиперпродукции в костном мозге патологически измененных лейкоцитов и нарушении их созревания. В этом случае отмечается лейкоцитоз, а в мазке крови возрастает число палочкоядерных гранулоцитов, метамиелоцитов и миелоцитов с признаками дегенерации.

Особенно характерно резкое увеличение незрелых форм лейкоцитов в крови для *лейкемоидных реакций*, при которых гематологическая картина сходна с таковой при лейкозе. Однако они отличаются от лейкоза по этиологии (причинный фактор часто известен – инфекция, злокачественные опухоли, острый гемолиз и др.) и патогенезу (реактивная гиперплазия лейкопоэтической ткани), носят временный, обратимый характер и не трансформируются в лейкоз. При этом в зависимости от изменений в крови, обусловленных пролиферацией клеток соответствующих ростков лейкопоэза, выделяют несколько типов лейкемоидных реакций – *миелоидного* (нейтрофильного, эозинофильного, моноцитарного) и *лимфатического типа* (например, при сепсисе, метастазах рака в костный мозг – миелоидные реакции; при инфекционном лимфоцитозе и мононуклеозе – лимфоцитарный тип лейкемоидных реакций).

Ядерный сдвиг вправо наблюдается у 20% здоровых людей, но при лейкопении является показателем угнетения лейкопоэза (лучевая болезнь, B_{12}- и фолиеводефицитная анемия).

ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ В КРОВИ

Дегенеративные изменения лейкоцитов проявляются в виде анизоцитоза, наличия в цитоплазме вакуолей, токсогенной зернистости, включений типа Князькова–Деле (базофильно окрашенные комочки цитоплазмы), крупной азурофильной зернистости, исчезновения обычной зернистости, пикноза или набухания ядра, его гипер- и гипосегментации, а также несоответствия степени созревания ядра и цитоплазмы, кариорексиса, цитолиза. Дегенеративные изменения наиболее часто наблюдаются в нейтрофильных гранулоцитах и моноцитах. Причиной их возникновения является продукция лейкоцитов с нарушенным обменом веществ, что и обусловливает структурные аномалии (при лейкозе, наследственной энзимопатии), а также повреждение лейкоцитов в кроветворных органах и крови

под влиянием разнообразных патогенных факторов (бактерий, вирусов, антител).

ЛЕЙКОЗ

Лейкоз – заболевание опухолевой природы, возникающее из кроветворных клеток с первичным поражением костного мозга.

Классификация. Лейкозы входят в группу опухолевых заболеваний кроветворной ткани, называемую *гемобластозами*[1].

Лейкоз подразделяют на *острый* и *хронический* в зависимости от того, что служит субстратом опухолевого роста и насколько лейкозные клетки сохранили способность дифференцироваться до зрелых. При *остром лейкозе* основным субстратом опухоли являются *бластные клетки II, III, IV классов гемопоэза, утратившие способность к созреванию*, при *хроническом* – созревающие и зрелые клетки, так как основная масса лейкозных клеток дифференцируется до зрелых клеток.

По морфологическим и цитохимическим особенностям клеток различают миело-, лимфо-, моно-, мегакариобластный острый лейкоз, эритромиелоз и недифференцируемые формы (происходят из клеток II и III класса кроветворения, которые морфологически не идентифицируются). В свою очередь, хронический лейкоз подразделяют на миело-, лимфолейкоз, моноцитарный, мегакариоцитарный, хронический эритромиелоз[2].

Этиология. Установлена роль в возникновении лейкоза ряда причинных факторов – онкогенных вирусов, ионизирующей радиации, химических канцерогенных веществ, генетических аномалий.

Онкогенные вирусы вызывают спонтанный лейкоз птиц, мышей, кошек, крупного рогатого скота, обезьян и других животных. Они относятся к С-типу РНК-содержащих вирусов. Вирус может передаваться через кал, мочу, отделяемое носа и глотки и от матери потомству (*например, при висцеральном лимфоматозе кур*). *В эксперименте* лейкоз воспроизводится путем введения бесклеточных фильтратов лейкозных клеток больных животных здоровым.

Вирусное происхождение лейкоза человека доказано в отношении злокачественной лимфомы Беркитта (ДНК-содержащий вирус Эпштейна–Барр) и Т-клеточного лейкоза (ретровирус типа С-HTLV). При этом обнаружен как вирус, так и антитела к нему не только у больных, но и у здоровых лиц, контактировавших с ними. Считается

[1] К гемобластозам, помимо лейкозов, относятся лимфогранулематоз, лимфосаркомы, лимфомы и ряд других опухолей кроветворной ткани, которые возникают первично не в костном мозге (в лимфатических узлах, селезенке, коже и других органах и тканях), но по мере распространения заболевания по системе крови очень часто поражается и костный мозг.

[2] Полная классификация лейкозов рассматривается в специальных руководствах по гематологии. Помимо морфологических и цитохимических особенностей лейкозных клеток, в ней учитываются их различие по цитогенетическим (хронический миелолейкоз – варианты с Ph'-хромосомой и без нее) и иммунологическим характеристикам (лимфобластный лейкоз – Т-форма, В-форма, ни Т-, ни В-форма).

возможной горизонтальная передача вируса Т-клеточного лейкоза при переливании крови, половом контакте (подобно вирусу СПИДа – HTLV-3). Косвенным показателем этиологической роли РНК-содержащих онкогенных вирусов является наличие в лейкозных клетках больных обратной транскриптазы (РНК-зависимой ДНК-полимеразы). В структуре нормальной ДНК человека найдены участки так называемых протоонкогенов, гомологичных вирусным онкогенам и активирующихся при хромосомных и генных мутациях, что связывают с определенной формой лейкоза.

Ионизирующее излучение является причиной радиационного лейкоза у лабораторных животных. Среди населения Хиросимы и Нагасаки, переживших атомный взрыв в 1945 г., повысилась заболеваемость острым лимфо- и миелобластным лейкозом, а также хроническим миелолейкозом. Имеются данные о возрастании частоты лейкоза у детей, облученных *in utero*, и больных, подвергшихся воздействию рентгеновского облучения и радионуклидов.

Химические канцерогены могут вызвать острый лейкоз у людей при профессиональном контакте (бензол) и лечении некоторыми лекарственными препаратами, обладающими мутагенным действием (цитостатические иммунодепрессанты, бутадион, левомицетин). В эксперименте у животных развивались как лейкоз, так и другие виды опухолей при введении химических канцерогенов, а также бензольных экстрактов из тканей больных лейкозом, производных триптофана, тирозина, индола. Установлено, что эти вещества вызывают мутацию кроветворных клеток мышей и эмбриональных клеток человека.

Этиологическую роль в возникновении лейкоза играют *генетические особенности кроветворения*. Об этом свидетельствуют более высокая заболеваемость лейкозом в некоторых этнических группах населения, семейный лейкоз (известны случаи хронического лимфолейкоза с доминантным и рецессивным наследованием), конкордантность по форме, клинике и гематологической картине лейкоза у $^1/_3$ однояйцовых близнецов.

К поражению кроветворной ткани опухолевым процессом предрасполагает нарушение расхождения соматических и половых хромосом, их мутация. Так, учащение заболеваемости лейкозом отмечается у больных с хромосомными аномалиями (болезнь Дауна, синдром Клайнфелтера, Шерешевского–Тернера), наследственными дефектами иммунной системы.

Специфические хромосомные мутации обнаружены при определенных видах лейкозов, для которых они иногда служат генетическими маркерами. Так, для хронического миелолейкоза характерна аномальная Ph' (филадельфийская) хромосома (открыта в 1960 г. Ноуэлом и Хангерфордом в Филадельфии), образовавшаяся при делеции хромосомы 22-й пары и транслокации отделившегося сегмента на 9-ю хромосому (у 90% больных). При лимфоме Беркитта столь же часто встречается транслокация сегмента 8-й хромосомы на 14-ю,

по-видимому, под влиянием вируса Эпстайна–Барр. Для некоторых лейкозов человека установлено совпадение между участками повреждения хромосомы и локализацией вирусных онкогенов (это гены ретровирусов, вызывающих злокачественные опухоли у животных). Кроме того, роль генетических факторов в возникновении лейкозов доказана в экспериментах по выведению путем инбридинга генетически чистых линий мышей с высокой (60–90%) и низкой частотой поражаемости лейкозом.

Патогенез. Под влиянием онкогенных вирусов, ионизирующей радиации, химических веществ происходит мутация генов или эпигеномное нарушение регуляции процесса размножения и созревания кроветворных клеток II–III классов.

Лейкозные вирусы могут вызвать такую хромосомную перестройку, в результате которой локализованные в хромосомах онкогены переносятся в участок генома, где возможна их активация. Внедрившись в геном клетки, вирусы могут активировать протоонкогены, кодирующие различные онкопротеины, – одни из них оказывают такое же действие на клетку, как факторы роста (тромбоцитарный, эпидермальный, Т-клеточный или интерлейкин-2, инсулин и др.), другие являются рецепторами к фактору роста, третьи – протеинкиназами, катализирующими фосфорилирование тирозина. Однако общей для всех этих онкопротеинов оказалась их способность трансформировать нормальную кроветворную клетку в опухолевую (лейкозную). При этом в костном мозге образуется клон опухолевых клеток, для которых характерны беспредельный рост и пониженная способность к дифференцировке. Быстрый рост лейкозных клеток клона приводит к распространению (метастазированию) их по всей системе крови, включая кроветворные органы и кровь. В образовавшихся клетках, циркулирующих в крови, обнаруживаются одинаковые хромосомные маркеры.

Нестабильность генома лейкозных клеток приводит к возникновению новых мутаций, как спонтанных, так и обусловленных продолжающимся воздействием канцерогенных факторов, в результате чего образуются новые опухолевые клоны.

Таким образом, лейкоз проходит *две стадии* своего развития – *моноклоновую* (относительно более доброкачественную) и *поликлоновую* (злокачественную, терминальную). Переход из одной стадии в другую является показателем *опухолевой прогрессии* – лейкозные клетки приобретают большую злокачественность (см. главу XIII – «Опухоли»). Они становятся морфологически и цитохимически недифференцируемыми, в кроветворных органах и крови увеличивается количество бластных клеток с дегенеративными изменениями ядра и цитоплазмы. Лейкозные клетки распространяются за пределы кроветворных органов, образуя лейкозные инфильтраты в самых различных органах. Вследствие отбора уничтожаются клетки тех клонов, на которые действовали иммунная система и гормоны организма, цитостатические средства (химические, гормональные,

лучевые). Доминируют клоны опухолевых клеток, наиболее устойчивых к этим воздействиям.

При лейкозе нарушается нормальный гемопоэз прежде всего того ростка клеток, в котором возникла опухолевая трансформация. Лейкозные клетки вытесняют и замещают кроветворную паренхиму костного мозга и ее нормальное микроокружение. Кроме того, они могут тормозить дифференцировку клеток-предшественниц различных ростков крови. Угнетение нормального эритро- и тромбоцитопоэза приводит к развитию анемии и тромбоцитопении с геморрагическими проявлениями.

Депрессия нормального грануло-, моноцито- и лимфоцитопоэза обусловливает нарушение иммунных реакций организма при лейкозе, так как угнетаются гуморальные и клеточные реакции иммунитета (антителообразование). Это ведет к присоединению вторичной инфекции и активизации аутоинфекции. Ослабление у лейкозных лимфоцитов функции иммунного надзора может привести к образованию запретных клонов, которые способны синтезировать антитела к собственным тканям, — развиваются аутоиммунные процессы.

Картина крови. Общее количество лейкоцитов в крови зависит не столько от вида, сколько от стадии лейкоза (доброкачественная моноклоновая или терминальная поликлоновая) и особенностей течения заболевания. При лейкозе в крови может отмечаться нормальное содержание лейкоцитов, умеренное ($20–50 \cdot 10^9$/л) или очень высокое увеличение их числа ($200–500 \cdot 10^9$/л и выше) и лейкопения. В лейкограмме отмечается ядерный сдвиг влево за счет увеличения незрелых форм лейкоцитов. Наблюдаются разнообразные дегенеративные изменения лейкозных клеток, их морфологический и цитохимический атипизм, затрудняющий идентификацию клеток, а также анемия и тромбоцитопения.

Для *острого лейкоза* характерно появление в крови большого количества бластных клеток, которые дифференцируются с помощью цитохимических методов исследования. Наблюдается «лейкемический провал», когда отсутствуют переходные формы между бластными клетками и зрелыми сегментоядерными гранулоцитами. Это отражает глубокие нарушения лейкопоэза в кроветворных органах — утрату способности опухолевых клеток к дифференцировке.

При *хроническом миелолейкозе* в лейкограмме увеличивается количество нейтрофильных гранулоцитов – метамиелоцитов, палочкоядерных, сегментоядерных — со сдвигом влево до миелоцитов и единичных миелобластов. Может быть повышено число эозинофильных и базофильных гранулоцитов (эозинофильный и базофильный лейкоцитоз). Наблюдается миелоидная метаплазия лимфоидной ткани. В терминальной стадии наступает *бластный криз*, при котором в крови резко возрастает содержание бластных клеток – миелобластов, затем недифференцируемых бластов.

Хронический лимфолейкоз характеризуется лимфоцитозом — 80–98%. Лимфоциты в крови преимущественно зрелые (чаще встре-

(Т- и В-лимфоцитарный вариант лейкоза), но имеются единичные пролимфоциты и лимфобласты, а также тени Боткина–Гумпрехта (разрушенные лимфоциты). Снижено количество гранулоцитов, эритроцитов и тромбоцитов. Это обусловлено тем, что в костном мозге происходит почти тотальное замещение лимфоцитами других гемопоэтических ростков (лимфоидная метаплазия миелоидной ткани). Бластный криз возникает при этой форме лейкоза в редких случаях (3–4%).

НАРУШЕНИЕ ГЕМОСТАЗА

С помощью системы гемостаза кровь выполняет свою важнейшую функцию – поддержание жидкого состояния крови, протекающей в кровеносных сосудах, и свертывание крови при нарушении целостности сосудистой стенки и, тем самым, прекращение кровотечения и сохранение объема и состава крови. Система гемостаза многокомпонентна. В ней участвуют тромбоциты и другие клетки крови, сосудистая стенка, экстраваскулярная ткань, биологически активные вещества (тромбоцитарно-сосудистый гемостаз), плазменные, тканевые факторы свертывания крови (коагуляционный гемостаз), находящиеся в тесном взаимодействии с противосвертывающей, фибринолитической и калликреин-кининовой системами. Нарушение любого из этих компонентов ведет к патологии гемостаза.

Классификация. Патология гемостаза классифицируется по преимущественному поражению различных его компонентов на нарушения тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и коагуляционного гемостаза. По этиологии эти нарушения могут быть приобретенными и наследственными, а по направленности изменений подразделяются на понижение свертывания крови (гипокоагуляцию) и повышение свертывания крови (гиперкоагуляцию), которое может быть локальным (тромбоз) и генерализованным (ДВС-синдром).

ПОНИЖЕНИЕ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Понижение свертывания крови проявляется повышенной кровоточивостью (геморрагическим синдромом) – повторными кровотечениями, кровоизлияниями, возникающими как самопроизвольно, так и при незначительных травмах.

Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз нарушается при количественных и качественных изменениях тромбоцитов (тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях), а также поражениях сосудистой стенки.

Тромбоцитопенией называется уменьшение содержания тромбоцитов в крови ниже нормы (180–320 Г/л или $180–320 \cdot 10^9$/л). Однако спонтанные кровотечения возникают лишь при снижении их числа меньше 30 Г/л. *Под тромбоцитопатиями понимают* качественную неполноценность и дисфункцию тромбоцитов при нормальном или пониженном их содержании.

Этиология. Причиной возникновения *тромбоцитопении* нередко являются иммунные реакции при изменении антигенной структуры

тромбоцитов под действием вирусов, лекарственных препаратов, выработке антитромбоцитарных аутоантител (при хроническом лимфолейкозе, идиопатической тромбоцитопении), несовместимости тромбоцитарных антигенов матери и плода. Кроме того, тромбоцитопения развивается вследствие поражения мегакариоцитарного ростка костного мозга ионизирующей радиацией, химическими веществами или вытеснения его опухолевыми метастазами, лейкозными инфильтратами. Снижение тромбоцитопоэза может быть обусловлено дефицитом цианокобаламина и фолиевой кислоты, наследственным дефектом образования тромбоцитов (в том числе при дефиците тромбоцитопоэтинов). Тромбоцитопения возникает в результате механического повреждения тромбоцитов при спленомегалии, искусственных клапанах сердца, а также усиленного потребления тромбоцитов при локальном и генерализованном внутрисосудистом свертывании крови.

К этиологическим факторам, вызывающим *тромбоцитопатии*, относятся действие токсических веществ и лекарственных препаратов (алкоголь, ацетилсалициловая кислота), ионизирующей радиации, эндогенных метаболитов (при уремии, циррозе печени), дефицит цианокобаламина, гормональные нарушения (гипотиреоз). Наблюдаются и генетические дефекты структуры мембраны и биохимического состава тромбоцитов (дефицит тромбостенина, фактора 3, АТФ, АДФ, Г-6-ФДГ, мембранных рецепторов для факторов V, VIII, XI и др.).

При *геморрагических васопатиях поражение сосудистой стенки*, приводящее к нарушению тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и кровоточивости, возникает вследствие повышения проницаемости стенки кровеносных сосудов и ее деструкции при нарушении синтеза коллагена (при алиментарном дефиците аскорбиновой кислоты, наследственных дефектах синтеза коллагена), при действии биологически активных веществ (аллергия), радиотоксинов (лучевая болезнь), иммунных геморрагических васкулитах, снижении антиотрофической функции тромбоцитов при тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях, разрушении сосудистой стенки лейкозными инфильтратами. Одной из причин кровоточивости является уменьшение выработки эндотелием сосудистой стенки фактора Виллебранда – крупномолекулярного компонента VIII фактора свертывания крови (наследственная болезнь Виллебранда). Этот фактор накапливается в тромбоцитах и освобождается при их дегрануляции. Он необходим для нормальной адгезии тромбоцитов к коллагену стенки, и без него не формируется тромбоцитарный тромб. Геморрагический синдром наблюдается и при усилении перекисного окисления мембранных фосфолипидов, в результате чего в эндотелии синтезируется и секретируется избыточное количество мощных ингибиторов агрегации тромбоцитов – *простациклинов*. Кроме того, к снижению тромбоцитарно-сосудистого гемостаза приводит нарушение нейрогенной и гуморальной регуляции сосудистого тонуса.

...которого ведет к невозможности закупорки мелких сосу... тромбоцитарным тромбом.

Патогенез. Выделяют четыре основных механизма возникнове... *тромбоцитопений*: уменьшение продукции, усиленное разруше... повышенное потребление (тромбообразование), перераспреде... тромбоцитов.

Нарушение гемостаза и развитие кровоточивости при тромбоци... обусловлено следующими механизмами: 1) повышением ...емости микрососудов для эритроцитов и других составных ...ей крови (диапедезная геморрагия) и ломкости сосудов вслед... дистрофии стенки при выключении ангиотрофической функ... тромбоцитов; 2) уменьшением адгезивно-агрегационной функ... тромбоцитов; 3) нарушением реакции освобождения тромбоци... факторов свертывания крови, АДФ, серотонина, адренали... антигепаринового фактора, следствием чего является недоста... формирование тромбоцитарного тромба, отсутствие спазма ...ов и замедление свертывания; 4) уменьшением ретракции ...тка в результате снижения активности сократительного белка ...боцитов – тромбостенина (фактор 8 тромбоцитов).

В патогенезе *тромбоцитопатий* можно выделить два основных ...низма их возникновения – продукция патологических тромбо... в костном мозге и деструкция тромбоцитов во всех отделах си... крови. Патогенез нарушения тромбоцитарно-сосудистого ге...аза при тромбоцитопатиях такой же, как и при тромбоцитопе..., так как связан с выключением функций тромбоцитов.

Нарушение коагуляционного гемостаза, приводящее к развитию ...точивости, может быть вызвано следующими факторами: ...приобретенным и наследственным уменьшением или извращени... синтеза плазменных и тромбоцитарных факторов свертывания ...и и компонентов калликреин-кининовой системы; 2) ингиби...ием или повышенным потреблением этих факторов; 3) увели...ием эндогенных антикоагулянтов; 4) активизацией фибринолити...ской системы; 5) передозировкой антикоагулянтов, фибрино...тических и дефибринирующих препаратов. Все это лежит в осно... нарушения одной из трех фаз свертывания крови и ретракции ...тка или же сочетанного их изменения.

Этиология. Причинами *нарушения первой фазы свертывания кро...* – образования тромбопластина – являются снижение продукции ...торов (IX, X) при патологии печени, образование антител к не...торым факторам (VIII, IX) при заболеваниях, в патогенезе кото...ых имеется аутоиммунный компонент (лейкозы, коллагенозы), или ...передозировка такого универсального антикоагулянта, как гепа... Известны генетические дефекты синтеза VIII, IX и XI факторов, ...фицит которых лежит в основе развития гемофилии (соответ...енно последовательности этих факторов – гемофилии А, В и С).

Нарушение второй фазы свертывания крови – образования тромби... – возникает не только при заболеваниях печени, но и при гипо-

и авитаминозах К, когда тоже понижается синтез в печени факторов II, V, VII, участвующих в этой фазе (при механической желтухе, энтерите, обширной резекции тонкой кишки, лекарственном дисбактериозе). Возможно появление иммунных ингибиторов факторов V, VII (например, при лечении стрептомицина сульфатом), усиленное их выведение почками, наследственный дефицит (фактора V при парагемофилии) или же инактивация компонентами противосвертывающей системы – антитромбинами, гепарином (при анафилактическом шоке, передозировке гепарина).

Геморрагический диатез, связанный с *нарушением третьей фазы свертывания* – фазы *образования фибрина*, возникает при уменьшении синтеза фибриногена в пораженных патологическим процессом печени, легких или же в результате наследственной гипо-, афибриногенемии и дефицита фибринстабилизирующего фактора (фактора XIII). Однако значительно чаще нарушение третьей фазы является следствием усиления фибринолиза при травме (операции) легких, матки, поджелудочной железы; ожоге, шоке. Это обусловлено повышенным поступлением в кровь активаторов профибринолизина (плазминогена) – тканевых, микробных фибринокиназ, лейкоцитарных и эритроцитарных активаторов, компонентов калликреин-кининовой системы и системы комплемента комплексов гепарина с фибриногеном, профибринолизином и адреналином (эти комплексы обеспечивают неферментативный фибринолиз, по Б.А.Кудряшову).

Патогенез. Главными звеньями в патогенезе геморрагического диатеза, развившегося при нарушении любой из фаз свертывания крови, являются хроническая кровопотеря и ее последствия, а также структурные и функциональные изменения в месте кровоизлияния (в суставах, внутренних органах, коже и других тканях).

ПОВЫШЕНИЕ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Повышение свертывания крови проявляется локальным (тромбоз) или генерализованным внутрисосудистым свертыванием крови, в основе чего лежит нарушение тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного гемостаза.

Гиперкоагуляция может быть обусловлена: 1) повышением функциональной активности системы свертывания крови за счет увеличенного поступления в кровь прокоагулянтов и активаторов свертывания крови; 2) увеличением в крови содержания тромбоцитов; 3) снижением антитромботических свойств сосудистой стенки; 4) уменьшением активности противосвертывающей системы крови; 5) ослаблением фибринолиза.

Тромбоз (определение, этиология, механизм возникновения и развития рассматриваются в главе X – «Патологическая физиология периферического кровообращения»).

Генерализованное (диссеминированное) внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) – тяжелая патология гемостаза, возникающая при избыточном поступлении в кровь прокоагулянтов и акти-

фаза свертывания крови, что ведет к образованию множественных микротромбов в сосудах микроциркуляторного русла, а затем развитию гипокоагуляции, тромбоцитопении и геморрагии в результате «потребления» факторов системы свертывания и повышения функциональной активности системы противосвертывания и фибринолиза крови с последующим истощением всех трех систем.

Этиология. Универсальность и неспецифичность ДВС-синдрома обусловлены многообразием причинных факторов его возникновения. К ним относятся прежде всего генерализованные инфекции и септические состояния, все виды шока, травматические хирургические операции, акушерская патология (преждевременная отслойка, ручное отделение плаценты), острый внутрисосудистый гемолиз, уремия при почечной недостаточности, все терминальные состояния.

Патогенез. Главным звеном в патогенезе генерализованной гиперкоагуляции является нарушение баланса между калликреин-кининовой, свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической системами крови при поступлении в сосудистое русло большого количества прокоагулянтов и их активаторов. Это и приводит к нарушению столь важной функции крови, как сохранение ее нормального агрегатного состояния, в результате чего в *фазе гиперкоагуляции* кровь в сосудах свертывается и прекращается ее циркуляция с развитием тяжелых дистрофических и функциональных нарушений в органах и тканях, нередко несовместимых с жизнью. В последующей *фазе гипокоагуляции* разжижение крови и потеря способности к свертыванию и агрегации тромбоцитов вызывают кровотечение, которое плохо поддается терапевтической коррекции. При благоприятном исходе наступает третья – *восстановительная фаза*, при которой происходит нормализация гемостаза.

Глава XIX. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

В нормальных условиях координированная работа сердца и сосудов обеспечивает кровью органы и ткани в соответствии с их потребностями в каждый данный момент. При полном покое суммарная потребность в крови составляет у взрослого человека около 3 л/мин • м^2. При интенсивной работе она может увеличиться в 3–4 раза, а у спортсменов и того более.

Большие функциональные возможности системы кровообращения и ее адекватное приспособление к потребностям организма обеспечиваются тем, что сердце и сосуды имеют тонкую и в то же время 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 связь с другими системами — дыхания и крови. Поэтому на повышение требования к кровообращению реагируют не только сердце (увеличением минутного объема крови) или сосуды (изменением тонуса, перераспределением интенсивности регионального кровообращения), но и система дыхания (увеличением легочной вентиляции, утилизации кислорода тканями) и кроветворения (активацией эритропоэза).

Патология кровообращения, которая может возникнуть вследствие повреждения органов кровообращения или нарушения их регуляции, также сопровождается включением перечисленных выше приспособлений. Благодаря этому надолго могут компенсироваться нарушения в том или ином звене кровообращения. Однако если повреждение слишком велико, а компенсаторные возможности организма уменьшены или исчерпаны, то развивается недостаточность кровообращения.

Недостаточность кровообращения — это такое нарушение гемодинамики, при котором органы и ткани организма не обеспечиваются соответствующим их потребностям количеством циркулирующей крови. Это приводит к нарушению их обеспечения кислородом, питательными веществами и удаления конечных продуктов обмена.

Недостаточность кровообращения может возникнуть вследствие ухудшения работы сердца (*недостаточность сердца*) или изменения функций сосудов (*недостаточность сосудов*). Часто наблюдается комбинированная *сердечно-сосудистая недостаточность*. Как правило, любая изолированная форма недостаточности в дальнейшем становится смешанной.

Каждая из этих форм может протекать по острому или хроническому типу и иметь различную степень выраженности, проявляясь в виде компенсированной (скрытой), субкомпенсированной или декомпенсированной (явной) недостаточности.

РАССТРОЙСТВА КРОВООБРАЩЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ СЕРДЦА

Работа сердца характеризуется особенностями, связанными с его функционированием, метаболизмом, кровоснабжением и иннервацией, обусловливающими качественные особенности развивающихся в нем патологических процессов.

К ним можно отнести непрерывность функционирования сердца за счет специализированного аппарата автоматизма и высокий аэробный метаболизм. Даже при максимальном напряжении гликолиза им не может быть покрыто более 10–20% энергетической потребности сердца, что делает сердечную мышцу очень чувствительной к недостатку кислорода в ней.

Сердце обильно кровоснабжается. Особенностью сосудов сердца является высокий тонус, который в условиях повышенной нагрузки дает им возможность расширяться в 5–6 раз, наличие анастомозов между артериями четвертого-пятого порядка, а также между артериями и капиллярными сосудами и небольшое количество их между венечными артериями. Поэтому при выключении магистральной артерии внутрисердечные анастомозы не в состоянии обеспечить нормальную циркуляцию крови, так как через них может поступить не более четверти исходного количества ее.

Поскольку миокард даже в условиях покоя извлекает из притекающей крови три четверти содержащегося в ней кислорода (покоящаяся скелетная мышца, например, извлекает только 20–30% кислорода), единственным способом обеспечения повышенной потребности 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 изменение нагрузки.

В деятельности сердца большую роль играет метаболизм электролитов, от состояния которого зависят автоматизм, проводимость, сопряжение возбуждения и сокращения, а также состояние некоторых ферментных систем. Поэтому сердце очень чувствительно к нарушениям обмена электролитов.

Сердце иннервируется симпатической и парасимпатической частями вегетативной нервной системы, а по насыщенности адренергическими нервными волокнами, а также по содержанию норадреналина не имеет себе равных среди других органов. Известно, что симпатический медиатор повышает напряжение, развиваемое мышечным волокном сердца, усиливает обмен веществ, потребление кислорода и жирных кислот, обмен ионов кальция и калия. Такое преобладание симпатической иннервации создает предпосылки для повышения уязвимости миокарда.

Установлено, что мышечные клетки сердца у взрослого организма не делятся, не способны к регенерации. Замещение функции погибших клеток и приспособление к длительной повышенной нагрузке происходит только вследствие увеличения внутриклеточных структур неповрежденных клеток, их гипертрофии.

Однако независимо от причины возникновения патологического процесса в сердце последствия его типичны – это нарушение кровообращения и кровоснабжения органов и тканей.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ СЕРДЦА

Недостаточность сердца развивается при несоответствии между предъявляемой сердцу нагрузкой и его способностью производить работу, которая определяется количеством притекающей к сердцу крови и сопротивлением изгнанию крови в аорте и легочном стволе. Следовательно, недостаточность сердца возникает тогда, когда сердце не может при данном сопротивлении перекачать в артерии всю кровь, поступившую по венам.

Различают три патофизиологических варианта недостаточности сердца.

1. *Недостаточность сердца от перегрузки* развивается при заболеваниях, при которых увеличивается или сопротивление сердечному выбросу, или приток крови к определенному отделу сердца, например при пороках сердца, гипертензии большого или малого круга кровообращения, артериовенозных фистулах или при выполнении чрезмерной физической работы. При этом к сердцу с нормальной сократительной способностью предъявляются чрезмерные требования.

2. *Недостаточность сердца при повреждении миокарда*, вызванном инфекцией, интоксикацией, гипоксией, авитаминозом, нарушением венечного кровообращения, утомлением, некоторыми наследственными дефектами обмена. При этом недостаточность развивается даже при нормальной или сниженной нагрузке на сердце.

3. *Смешанная форма недостаточности сердца* возникает при различном сочетании повреждения миокарда и его перегрузки, например при ревматизме, когда наблюдается комбинация воспалительного повреждения миокарда и нарушения клапанного аппарата. Этот вариант недостаточности сердца возникает и в тех случаях, когда вследствие дистрофических изменений или гибели части мышечных волокон сердца на оставшиеся приходится повышенная нагрузка.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ СЕРДЦА, ВЫЗВАННАЯ ПЕРЕГРУЗКОЙ. МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ

Повышение нагрузки на сердце может быть вследствие увеличения количества притекающей крови или вследствие повышения сопротивления оттоку крови. Первый вид нагрузки сердца (объемом) наблюдается во время физической работы, при пороках сердца, сопровождающихся недостаточностью клапанного аппарата. При таких пороках во время диастолы в полость сердца поступает не только та кровь, которая притекает по нормальным путям, но и та, которая вследствие неполного замыкания клапанов выброшена из полости во время систолы. То же наблюдается и при врожденных дефектах перегородок сердца. Второй вид повышенной нагрузки на сердце (давлением) развивается при сужении выходного отверстия из полости сердца, например, при сужении отверстия легочного ствола или аорты, предсердно-желудочкового отверстия. Увеличение со-

противления оттоку возникает также при гипертонии, генерализованном атеросклерозе, пневмосклерозе.

В эксперименте различные виды нарушения деятельности сердца изучают путем создания искусственного порока клапанов или же *сужения (коарктации) крупных отводящих сосудов – аорты и легочной артерии.*

Сердце обладает способностью быстро приспосабливаться к повышенной нагрузке и, выполняя повышенную работу, компенсировать возможные расстройства кровообращения. При этом в зависимости от вида нагрузки включается тот или иной механизм компенсации.

При *перегрузке объемом крови* срабатывает гетерометрический механизм компенсации (Франка–Старлинга). При этом во время диастолы наблюдается повышенное кровенаполнение полостей (или одной полости) сердца, что ведет к увеличенному растяжению *мышечных* волокон. Следствием такого растяжения является более сильное сокращение сердца во время систолы. Этот механизм обусловлен свойствами клеток миокарда. В известных пределах нагрузки имеется *линейная* зависимость между количеством притекающей крови и силой сокращения сердца (рис. 19.1, А). Однако если степень растяжения мышечного волокна превышает допустимые границы, то сила сокращения снижается. Уменьшение активно развиваемого напряжения происходит при растяжении сегмента миокарда более чем на 25% его исходной длины, что соответствует увеличению объема полости левого желудочка примерно на 100%.

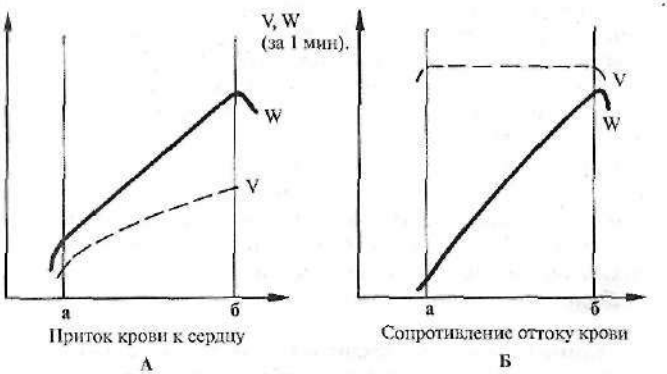


Рис. 19.1. Зависимость между минутным объемом крови сердца (V) и производимой сердцем работой (W) при гетерометрическом (А) и гомеометрическом (Б) механизмах компенсации:

а, б – нижняя и верхняя (соответственно) границы объема притекающей крови и сопротивления ее оттоку, при выходе за которые компенсации не происходит; частота сокращений сердца постоянна; А – изменение притока крови при постоянном сопротивлении ее оттоку; Б – изменение сопротивления оттоку крови при постоянном притоке.

При допустимых же перегрузках линейные размеры сердца увеличиваются не более чем на 15–20%. Происходящее при этом расширение полостей сердца сопровождается увеличением ударного объема и называется тоногенной дилатацией.

При *повышении сопротивления оттоку крови* включается гомеометрический механизм компенсации. В этом случае длина мышечного волокна сердца увеличивается не так резко, но повышаются давление и напряжение, возникшие при сокращении мышцы в конце диастолы. Повышение силы сердечных сокращений происходит не сразу, а увеличивается постепенно с каждым последующим сокращением сердца, пока не достигнет уровня, необходимого для сохранения постоянства минутного объема сердца. В известных пределах нагрузки мощность, развиваемая при сокращении сердца, линейно связана с величиной сопротивления оттоку. При выходе за эти пределы сила сокращения сердца снижается (см. рис. 19.1, Б).

Энергетически оба механизма компенсации повышенной нагрузки неравноценны. Так, при одинаковом увеличении внешней работы сердца, рассчитанном по произведению минутного объема крови на среднее систолическое давление в аорте, *потребление кислорода сердцем* изменяется по-разному в зависимости от того, чем обусловлен рост работы – увеличением притока крови к сердцу или увеличением аортального сопротивления. Если работа удвоилась вследствие увеличения в 2 раза конечного диастолического объема, то потребление кислорода возрастает всего на одну четверть, если же работа удвоилась в результате увеличения в 2 раза сопротивления оттоку, то потребление кислорода миокардом увеличивается на 200%. Это объясняется тем, что при гомеометрическом механизме компенсации для преодоления повышенного сопротивления оттоку необходимо значительное повышение систолического давления, которое может быть достигнуто путем повышения величины и скорости развития напряжения мышечного волокна. А именно фаза изометрического напряжения является наиболее энергоемкой и служит фактором, определяющим расход АТФ и потребление кислорода миокардом. Следовательно, гетерометрический механизм компенсации экономнее гомеометрического, чем, возможно, и объясняется более благоприятное течение тех патологических процессов, которые сопровождаются включением механизма Франка–Старлинга, например недостаточности клапанов по сравнению со стенозом отверстия.

Компенсаторным механизмом, обеспечивающим поддержание постоянного уровня минутного объема крови, также может служить учащение сокращений сердца – тахикардия. Она может возникнуть как за счет прямого действия повышенного давления крови в полости правого предсердия на водитель ритма – синусно-предсердный узел, так и за счет нервных и гуморальных экстракардиальных влияний. С энергетической точки зрения это наименее выгодный механизм компенсации, так как он, во-первых, сопровождается расходованием большого количества кислорода, а во-вторых, значительным

укорочением диастолы – периода восстановления и отдыха миокарда. В-третьих, ухудшается гемодинамическая характеристика сердца: *во время диастолы желудочки не успевают заполняться кровью*, систола становится менее полноценной, так как при этом невозможна мобилизация гетерометрического механизма компенсации. На рисунка 19.2 видно, что по мере укорочения сердечного цикла (верхняя кривая) длительность систолы укорачивается в меньшей степени, *чем длительность диастолы. Момент начала сокращения* предсердий (пунктирная линия) все больше приближается к концу систолы желудочков, пока при 170 ударах в 1 мин не совпадает с ним («закупорка предсердий»). На ЭКГ при этом зубец Р наслаивается на зубец Т.

Описанные механизмы компенсации при перегрузке сердца можно продемонстрировать и на изолированном, лишенном регуляторных связей с организмом сердце. Они обусловлены свойствами сердечной мышцы, ее проводящей системы и в определенной степени функцией внутрисердечной нервной системы. Последняя представлена нейронами, расположенными в сердце на уровня предсердно-желудочковой перегородки и образующими рефлекторные дуги *в пределах сердца. Считают, что функция внутрисердечной* нервной системы заключается в приспособлении деятельности сердца к нагрузке и координации работы предсердий и желудочков сердца, левой и правой его половин.

На внутрисердечные механизмы регуляции накладываются внесердечные регуляторные влияния – нервные и гуморальные. Среди них особенно важная роль принадлежит симпатической части вегетативной нервной системы, выделяющей норадреналин нервными окончаниями и адреналин мозговым веществом надпочечников. Эти симпатические медиаторы (*катехоламины*) взаимодействуют с рецепторами на поверхности миокардиоцита. Рецепторы симпатической

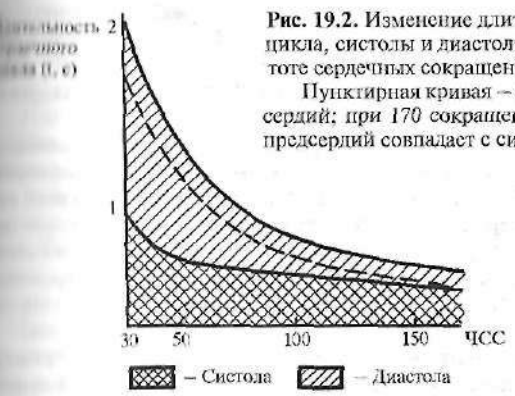


Рис. 19.2. Изменение длительности сердечного цикла, систолы и диастолы при различной частоте сердечных сокращений (ЧСС) у человека.

Пунктирная кривая – начало систолы предсердий; *при 170 сокращениях в 1 мин систола* предсердий совпадает с систолой желудочков.

нервной системы подразделяются на два класса: α- и β-рецепторы, каждый из которых делится на подклассы: α_1, α_2; β_1, β_2. В сердце млекопитающих содержатся преимущественно β_1-рецепторы, а в гладких мышцах сосудов – α_1- и β_2-рецепторы. Внутриклеточные эффекты стимуляции рецепторов обусловлены повышением цАМФ, увеличением активности цАМФ-зависимой протеинкиназы, изменением потоков Ca^{2+} и связывания Ca^{2-} клеточными структурами. При *симпатическом возбуждении* значительно увеличиваются сила и скорость сердечных сокращений, уменьшается объем остаточной крови в полостях сердца за счет более полного изгнания крови во время систолы (при обычной нагрузке около половины крови в желудочке остается в конце систолы), повышается частота сокращений сердца. При повышении тонуса симпатических нервов и выделении большого количества катехоламинов более эффективно происходит компенсация перегрузки и за счет внутрисердечных регуляторных механизмов.

Нарушение симпатической иннервации сердца, в частности при введении некоторых фармакологических препаратов или при экспериментальной хирургической десимпатизации, затрудняет мобилизацию компенсаторных механизмов, что снижает рабочие возможности сердца.

Если повышенная нагрузка на сердце чрезмерна, компенсаторные механизмы не справляются с перегрузкой и развивается *острая недостаточность сердца*. При этом в сердечной мышце возникают изменения в виде накопления внутри клеток ионов натрия и кальция, нарушения синтеза макроэргических соединений, закисления внутриклеточной среды с последующим нарушением процессов сокращения и расслабления сердечного мышечного волокна. Это ведет к снижению силы и скорости сокращения сердечной мышцы, увеличению остаточного систолического объема и диастолического давления, расширению полостей сердца. Острая недостаточность сердца сопровождается значительными изменениями в кровообращении – повышением венозного давления, снижением минутного объема крови, гипоксией тканей. В сердечной мышце наряду с обменными могут возникать и структурные изменения, так что даже при последующем уменьшении нагрузки деятельность сердца может не нормализоваться.

Острая недостаточность сердца развивается при фибрилляции желудочков, пароксизмальной тахикардии, инфаркте миокарда, миокардите, тромбозе клапанного отверстия, эмболии легочной артерии, тампонаде сердца. При этом наблюдается недостаточное наполнение кровью артериальной системы, ведущее к ишемии головного мозга с тяжелыми изменениями его функции, напоминающими картину шока и нередко сопровождающимися потерей сознания и судорогами.

При длительной нагрузке сердца, как это бывает, например, при пороках клапанов, гипертонической болезни, включаются дол-

Первичные механизмы компенсации – в миокарде развиваются специфические обменные и структурные изменения, приводящие к увеличению массы и работоспособности сердца.

Гипертрофия миокарда. *Длительное увеличение нагрузки на сердечную мышцу* сопровождается увеличением нагрузки на единицу мышечной массы, повышением интенсивности функционирования ее структур (ИФС). В ответ на это активизируется генетический аппарат мышечных и соединительнотканных клеток. Так, у подопытного животного через несколько часов после сужения аорты в клетках сердца обнаруживаются признаки усиления функции ядра, увеличение синтеза РНК и числа рибосом. К концу первых суток усиливается синтез белков, что ведет к быстрому увеличению объема мышечного волокна, его гипертрофии и, как правило, сопровождается гипертрофией того отдела сердца, который испытывает повышенную нагрузку. *При этом увеличивается объем каждого сердечно-*мышечного волокна, общее же число волокон остается неизменным. Гипертрофия миокарда ведет к снижению нагрузки на единицу мышечной массы до нормального уровня, нормализации ИФС.

При снижении нагрузки, например при ликвидации стеноза, восстановлении клапанов, масса миокарда уменьшается до нормы. Это указывает на то, что интенсивность синтеза белков в клетках миокарда в значительной степени регулируется уровнем нагрузки. Кроме того, этот процесс контролируется механизмами нервно-гуморальной регуляции.

Гипертрофия миокарда – явление приспособительное, направленное на обеспечение повышенной работы без существенного повышения нагрузки на единицу мышечной массы миокарда. Это весьма совершенное приспособление. Так, гипертрофия сердца у спортсмена, например, позволяет ему выполнять очень большую работу. При этом наряду с гипертрофией изменяется и нервная регуляция сердца, что значительно расширяет диапазон его адаптации и благоприятствует выполнению значительных нагрузок. Но и при патологических процессах гипертрофия сердца длительно компенсирует возникшие нарушения. Так, например, при вскрытиях было обнаружено, что около 4% людей имеют клапанные пороки, сопровождающиеся гипертрофией сердца, и только у 0,5–1% лиц заболевание проявлялось клинически.

При экспериментальных моделях, таких как разрыв клапана, сужение аорты, повышение нагрузки и изменения гемодинамики развиваются остро, что может наблюдаться в ряде случаев и у человека, например при возникновении травматических пороков, острой перегрузке сердца, гипертоническом кризе. Экспериментальная модель острой перегрузки сердца позволяет выявить последовательность происходящих процессов, определить их причинно-следственную взаимосвязь.

Гипертрофированное сердце отличается от нормального по ряду обменных, функциональных и структурных признаков, которые, с одной стороны, позволяют ему длительное время преодолевать

повышенную нагрузку, а с другой – создают предпосылки для возникновения патологических изменений.

Увеличение массы сердца происходит вследствие утолщения каждого мышечного волокна, что сопровождается изменением соотношения внутриклеточных структур. Объем клетки при этом увеличивается пропорционально кубу линейных размеров, а поверхность – пропорционально их квадрату, что приводит к *уменьшению 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. В силу перечисленных изменений возникают условия для *ухудшения снабжения* мышечного волокна, особенно его центральных отделов.

Клеточная мембрана играет большую роль в проведении возбуждения и в сопряжении процессов возбуждения и сокращения, осуществляемом через тубулярную систему и саркоплазматический ретикулум. Поскольку рост этих образований при гипертрофии мышечного волокна также отстает, то создаются предпосылки для нарушения процессов *сокращения* и *расслабления* кардиомиоцитов: вследствие замедления выхода ионов кальция в миоплазму ухудшается сокращение, а в результате затруднения обратного транспорта ионов кальция в ретикулум – расслабление, иногда могут возникать локальные контрактуры отдельных кардиомиоцитов.

При гипертрофии увеличение объема клетки происходит в большей степени, чем объема ядра. Способность ядра высокодифференцированной клетки к делению резко ограничена. При этом увеличиваются только линейные размеры ядер за счет увеличения числа хромосом, что сопровождается некоторым увеличением содержания ДНК. А так как роль ядра заключается в обеспечении белкового синтеза, а следовательно, и процессов восстановления внутриклеточных структур, то относительное уменьшение ядра может привести к *нарушению синтеза белков и ухудшению пластического обеспечения клетки*.

В процессе развития гипертрофии масса митохондрий вначале увеличивается быстрее, чем масса сократительных белков, создавая условия для достаточного энергетического обеспечения и хорошей компенсации функции сердца. Однако в дальнейшем, по мере углубления процесса, увеличение массы митохондрий начинает отставать от роста массы цитоплазмы. Митохондрии начинают работать с предельной нагрузкой, в них развиваются деструктивные изменения, снижается эффективность их работы, нарушается окислительное фосфорилирование. Это ведет к ухудшению энергетического обеспечения гипертрофированной клетки.

Увеличение массы мышечных волокон зачастую не сопровождается адекватным увеличением капиллярной сети, особенно в случаях быстрого развития недостаточности сердца. Крупные венечные

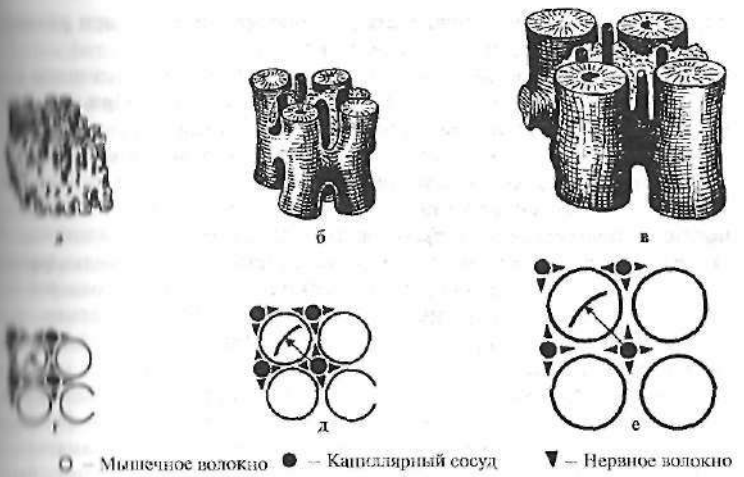


Рис. 19.3. Соотношение между мышечными волокнами, капиллярными сосудами и нервами сердца у новорожденного (а, г), здорового взрослого (масса сердца 310 г; б, д) и взрослого с гипертрофированным сердцем (масса сердца 540 г) (в, е).

артерии также не обладают необходимым приспособительным ростом. Поэтому во время нагрузки ухудшается *сосудистое обеспечение* гипертрофированного миокарда (рис. 19.3).

В гипертрофированном сердце нарушена структура вставочных *дисков и z-полос, что имеет своим следствием изменение электрической* активности миокарда, ухудшение *координированности сокращения сердца в целом*.

При развитии гипертрофии миокарда в процесс обязательно вовлекается нервный аппарат сердца. Наблюдается усиленное функционирование внутрисердечных и экстракардиальных нервных элементов. Однако рост нервных окончаний отстает от роста массы сократительного миокарда. Происходит истощение нервных клеток; нарушаются трофические влияния, уменьшается содержание норадреналина в миокарде, что ведет к ухудшению его сократительных свойств, затруднению мобилизации его резервов. Следовательно, нарушается и *регуляторное обеспечение* сердца.

Гипертрофированное сердце вследствие увеличения массы его *сократительного и энергообеспечивающего аппарата способно длительное* время выполнять значительно большую работу, чем сердце нормальное, сохраняя при этом нормальный метаболизм. Однако способность приспосабливаться к изменяющейся нагрузке, диапазон адаптационных возможностей у гипертрофированного сердца ограничены. Уменьшен *функциональный резерв*. Это делает гипертрофированное сердце в силу указанной выше несбалансированности

внутриклеточных и тканевых структур более ранимым при различных неблагоприятных обстоятельствах.

Длительная и интенсивная нагрузка на сердечное мышечное волокно ведет к его истощению и нарушению функции. При этом могут возникнуть нарушения сократительной функции мышечного волокна вследствие нарушения образования энергии митохондриями и нарушения использования энергии сократительным аппаратом. При разных формах недостаточности сердца один из этих патологических вариантов может преобладать, в частности при длительной гиперфункции сердца ведущим является нарушение использования энергии. При этом наряду с плохой сократимостью наблюдается затруднение расслабления мышечного волокна, возникновение мышечных локальных контрактур, а в дальнейшем – дистрофия и гибель кардиомиоцитов.

Повышенная нагрузка неравномерно распределяется между различными группами мышечных волокон: более интенсивно функционирующие волокна быстрее выходят из строя, гибнут и заменяются соединительной тканью (кардиосклероз), а оставшиеся принимают на себя все более повышенную нагрузку. Кардиосклероз ведет к сдавлению кардиомиоцитов, изменению механических свойств сердца, еще большему ухудшению диффузии, углублению обменных нарушений. Считается, что при замене соединительной тканью 20–30% массы сердца его нормальная работа невозможна.

Дистрофические изменения сердечной мышцы сопровождаются расширением полостей сердца, снижением силы сердечных сокращений – возникает **миогенная дилатация сердца**, сопровождающаяся увеличением остающейся во время систолы в полостях сердца крови и переполнением вен. Повышенное давление крови в полостях правого предсердия и отверстиях полых вен прямым действием на синусно-предсердный узел и рефлекторно (рефлекс Бейнбриджа) вызывает *тахикардию*, которая усугубляет обменные нарушения в миокарде. Поэтому расширение полостей сердца и тахикардия служат грозными симптомами начинающейся декомпенсации.

При оценке биологического значения гипертрофии миокарда следует обратить внимание на внутреннюю противоречивость данного явления. С одной стороны, это весьма совершенный приспособительный механизм, который обеспечивает длительное выполнение сердцем повышенной работы в нормальных и патологических условиях, а с другой – особенности структуры и функции гипертрофированного сердца служат предпосылкой для развития патологии. Преобладание одной из сторон в каждом конкретном случае определяет особенности протекания патологического процесса.

По динамике изменений обмена, структуры и функции миокарда в компенсаторной гипертрофии сердца выделяют три основные стадии (Ф.З.Меерсон).

1. *Аварийная стадия* развивается непосредственно после повышения нагрузки, характеризуется сочетанием патологических из-

ной в миокарде (исчезновение гликогена, снижение уровня креа-
фосфата, уменьшение содержания внутриклеточного калия и по-
вышение содержания натрия, мобилизация гликолиза, накопление
актата) с мобилизацией резервов миокарда и организма в целом.
В этой стадии повышены нагрузка на единицу мышечной массы
интенсивность функционирования структуры (ИФС), происходит
гипертрофия, в течение недель, увеличение массы сердца вследствие уси-
ленного синтеза белков и утолщения мышечных волокон.

2. *Стадия завершившейся гипертрофии и относительно устойчивой дисфункции.* В этой стадии процесс гипертрофии завершен, масса миокарда увеличена на 100–120% и больше не прибавляется, ИФС нормализовалась. Патологические изменения в обмене и структуре миокарда не выявляются, потребление кислорода, образование энергии, содержание макроэргических соединений не отличаются от нормы. Нормализовались гемодинамические показатели. Гипертрофированное сердце приспособилось к новым условиям нагрузки и в течение длительного времени компенсирует ее.

3. *Стадия постепенного истощения и прогрессирующего кардиосклероза* характеризуется глубокими обменными и структурными изменениями, которые исподволь накапливаются в энергообразующих и сократительных элементах клеток миокарда. Часть мышечных волокон гибнет и замещается соединительной тканью, ИФС снова возрастает. Нарушается регуляторный аппарат сердца. Прогрессирующее истощение компенсаторных резервов приводит к возникновению хронической недостаточности сердца, а в дальнейшем – к недостаточности кровообращения.

Хроническая, или застойная, недостаточность сердца развивается исподволь, чаще всего вследствие метаболических нарушений в миокарде при длительной гиперфункции сердца или различных видах поражения миокарда. При этом вследствие недостаточного выброса крови из сердца уменьшается кровенаполнение органов на путях притока. Одновременно вследствие неспособности сердца перекачать всю притекающую к нему кровь развивается застой на путях оттока, т.е. в венах. Поскольку объем венозного сосудистого русла примерно в 10 раз больше объема артериального, в венах скапливается значительное количество крови.

При нарушении работы преимущественно одного желудочка сердца недостаточность кровообращения приобретает некоторые специфические черты и называется соответственно недостаточностью по *левожелудочковому* или *правожелудочковому типу*. В первом случае застой крови наблюдается в венах малого круга, что может привести к *отеку легких*, во втором – в венах большого круга кровообращения, при этом увеличивается печень, появляются *отеки на ногах, асцит*.

Однако нарушение сократительной функции сердца не всегда сразу ведет к развитию недостаточности кровообращения. В некоторых случаях как приспособительное явление вначале рефлекторно

снижается периферическое сопротивление в артериолах большого круга кровообращения, что облегчает прохождение крови к большинству органов. Может наблюдаться рефлекторный спазм легочных артериол, в результате чего уменьшается приток крови в левое предсердие и одновременно снижается давление в системе легочных капиллярных сосудов. Последнее представляет собой механизм защиты легочных капиллярных сосудов от переполнения кровью и предупреждает развитие отека легких.

Отмечается характерная последовательность вовлечения в процесс различных отделов сердца. Так, выход из строя наиболее мощного левого желудочка быстро ведет к декомпенсации левого предсердия, застою крови в малом круге кровообращения, сужению легочных артериол, развитию легочной гипертензии. Затем менее сильный правый желудочек вынужден преодолевать повышенное сопротивление в малом круге, что в итоге приводит к его декомпенсации и развитию недостаточности по правожелудочковому типу (легочное сердце).

Гемодинамические показатели при хронической недостаточности сердца изменяются следующим образом: снижается минутный объем крови сердца (с 5–5,5 до 3–4 л/мин); в 2–4 раза замедляется скорость кровотока; артериальное давление меняется мало (что можно объяснить адекватным увеличением периферического сопротивления сосудов), венозное давление повышено; капиллярные сосуды и посткапиллярные вены расширены, ток крови в них замедлен, а давление повышено из-за снижения насосной функции сердца (рис. 19.4).

Возникает ряд патологических изменений и со стороны других систем. Замедление кровотока в большом круге кровообращения и нарушение кровообращения в легких приводит к тому, что в крови, протекающей по сосудам, повышается количество восстановленного гемоглобина. Это придает коже и слизистой оболочке характерный синюшный цвет – *цианоз*. Тканям не хватает кислорода, *гипоксия* сопровождается накоплением недоокисленных продуктов обмена и углекислоты – развивается ацидоз. Ацидоз и гипоксия ведут к нарушению регуляции дыхания, возникает одышка. С целью компенсации гипоксии стимулируется эритропоэз, увеличиваются общий объем циркулирующей крови и относительное содержание клеток крови в ней, что, однако, способствует повышению вязкости крови и ухудшает ее гемодинамические свойства.

Вследствие повышения давления в венозных капиллярных сосудах и ацидоза в тканях развивается отек, который, в свою очередь, усиливает гипоксию, так как при этом увеличивается диффузионный путь от капиллярного сосуда к клетке. Развитию застойного отека способствуют общие нарушения водно-электролитного обмена, сопровождающиеся задержкой в организме натрия и воды, что является еще одним примером двойственности и внутренней



Рис. 19.4. Патогенез основных нарушений при недостаточности сердца.

противоречивости механизмов компенсации при патологическом процессе. Механизмы, которые эволюционно возникли для обеспечения достаточного содержания в организме солей и жидкости при угрозе обезвоживания или кровопотере, при недостаточности сердца действуют во вред. У больных с недостаточностью кровообращения избыток потребляемой соли не выводится почками, как это свойственно здоровому человеку, а задерживается в организме вместе с эквивалентным количеством воды (вторичный альдостеронизм).

Следует отметить, что длительное существование недостаточности кровообращения вследствие нарушения питания тканей в итоге ведет к глубокому и необратимому нарушению внутриклеточного метаболизма, сопровождающемуся нарушением белкового синтеза, в том числе и синтеза дыхательных ферментов, появлению гипоксии гистотоксического типа. Эти явления характерны для терминальных фаз недостаточности кровообращения. В сочетании со значительным нарушением функции пищевого канала при прогрессировании недостаточности кровообращения наступает тяжелое истощение — *сердечная кахексия*.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ СЕРДЦА ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА

Как уже говорилось ранее, другим патофизиологическим механизмом возникновения недостаточности сердца является поражение сердечной мышцы. Оно может быть воспалительного или дистрофического характера, следствием генетических дефектов, инфекции, интоксикации, иммунопатологических процессов, болезней, вызывающих гипоксию миокарда или приводящих к нарушению белкового, жирового, минерального и витаминного обменов.

При этом может нарушаться образование макроэргических фосфатов в кардиомиоцитах или использование их энергии. Процессы первого рода возникают при недостаточном поступлении кислорода в кардиомиоцит, при уменьшении содержания его в крови или при ишемии, а также вследствие нарушения поступления субстратов окисления, функционирования митохондрий, системы креатинкиназа – креатинфосфат, белков миофибрилл, саркоплазматического ретикулума и обмена основных ионов: кальция, калия, натрия (рис. 19.5).

Одним из механизмов повреждения кардиомиоцита может быть нарушение его мембранных структур вследствие перекисного окисления липидов, входящих в их состав, свободными радикалами и т.п.

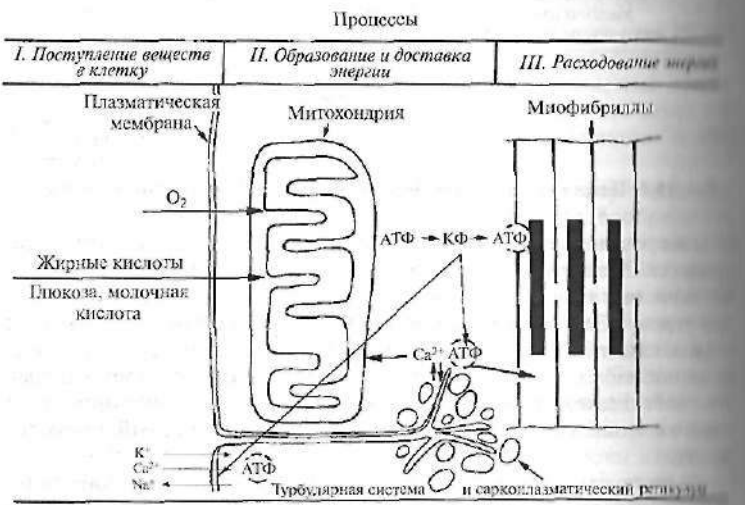


Рис. 19.5. Нарушения обмена веществ в сердечной мышце.

Виды нарушений: I – недостаток кислорода; избыток молочной кислоты; изменение количества внеклеточных ионов, их соотношения; нарушение соотношения жирная кислота: глюкоза; II – нарушение выработки окислительных ферментов (гиповитаминозы B_1, B_3 и др., отравление наркотиками); нарушение процессов окислительного фосфорилирования; нарушение переноса макроэргических фосфатов; III – нарушение структуры сократительных белков; нарушение саркоплазматического ретикулума; нарушение обмена Ca^{2+}, Na^+, K^+.

перекисями. Повышение же уровня свободнорадикального окисления, в свою очередь, может возникнуть при нарушениях энергетического метаболизма в кардиомиоците или вследствие возникновения недостаточности антиоксидантных систем. Раньше всего нарушаются при этом функции специфических мембранных насосов, таких как Na^+, K^+-АТФаза, Ca^{2+}-АТФаза, и постепенно увеличивается проницаемость мембраны, затем происходит нарушение фосфолипидов в ней и появление дефектов. Нарушение мембраны ведет к изменению потоков ионов натрия, калия, хлора и воды, что вызывает набухание клетки, а также значительному поступлению ионов кальция, что вызывает развитие токсических эффектов этого катиона. Может увеличиваться число выявляемых α- и β-адренорецепторов и освобождение катехоламинов из нервных окончаний, что способствует углублению первоначального повреждения.

В далекозашедших случаях обменных нарушений дело может закончиться гибелью кардиомиоцитов.

Некоронарогенные повреждения сердца. Существует несколько экспериментальных моделей некроза сердечной мышцы, причина возникновения которого не связана с патологией сосудов сердца и которые в известной степени отражают ситуацию, наблюдаемую в естественных условиях.

Гипоксический некроз миокарда может быть воспроизведен с помощью различных видов гипоксии: гипоксической, гемической. При этом на фоне общей недостаточности кислорода в организме, которая сама по себе ведет к повышению нагрузки на систему кровообращения, развивается некротическое повреждение мышечных волокон сердца. Развитию некроза способствует фиксация животного в неудобной позе, например растягивание в станке, или дополнительная нагрузка – бег в тредбане.

Электролитно-стероидная кардиопатия с некрозом. По наблюдениям Селье, при введении крысам значительного количества солей натрия в сочетании с некоторыми анионами (сульфатами, фосфатами) в сердце появляются очаги повреждения дегенеративно-некротического типа, часто сопровождающиеся гиалинозом сосудов других органов. Эти повреждения становятся более обширными или возникают при введении меньшего количества солей, если одновременно вводятся некоторые стероидные гормоны надпочечников. На таком фоне легче развиваются и тяжелее протекают повреждения сердца, вызванные другими причинами. Так, например, введение даже небольших доз норадреналина, производных кальциферола, гипоксия, мышечное напряжение или, наоборот, значительное ограничение подвижности ведут к развитию обширного некроза миокарда. Соли калия и магния при этом обладают защитным действием.

Иммунные повреждения сердца возможны при введении в организм экспериментального животного гетерогенной сыворотки, содержащей антитела к белкам сердца животного данного вида (кардиоцитотоксины). Доказано также, что в организме при определенных ситуациях

могут возникать антитела и сенсибилизированные лимфоциты, направленные против тканей собственного сердца и оказывающие на них повреждающее действие. Этому способствует проникновение в кровоток денатурированных компонентов некротизированных кардиомиоцитов. В эксперименте аналогичный процесс можно вызвать введением животному взвеси миокарда со стимулятором иммунологической реакции (адъювантом Фрейнда). Сердце может быть повреждено и циркулирующими иммунными комплексами антиген – антитело – комплемент, а также при фиксации на его структурах цитофильных антител типа IgE и последующей их реакции с антигеном.

Коронарогенные повреждения сердца. Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда. Как уже было сказано выше, особенности функционирования, метаболизма и кровоснабжения сердца делают его чрезвычайно ранимым при нарушении соответствия между потребностью миокарда в кислороде и уровнем притока крови по венечным артериям.

Заболевания и патологические состояния, сопровождающиеся нарушением кровообращения миокарда, причиной которого является поражение венечных артерий, главным образом атеросклеротического характера, объединены в особую нозологическую единицу, получившую название *ишемической болезни сердца* (ИБС). ИБС может проявляться преимущественно функциональными расстройствами и болевым синдромом (*стенокардия*) или приводить к некротическим изменениям миокарда. Последние могут носить крупно- или мелкоочаговый характер, иметь острое или хроническое течение. Среди указанных патологических форм по особенностям патогенеза и клиническому значению следует выделить острый инфаркт миокарда.

Инфаркт миокарда – это очаговая ишемия и некроз мышцы сердца, возникающие вследствие прекращения притока крови по одной из ветвей коронарных артерий или в результате поступления ее в количестве, недостаточном для покрытия энергетических потребностей. Самой частой причиной повреждения стенки коронарных артерий является атеросклероз.

В настоящее время нарушение кровоснабжения сердца стало настолько распространенным и имеет такой высокий удельный вес среди других видов патологии человека, что говорят о своеобразной эпидемии ишемической болезни сердца, охватившей промышленно развитые страны. Смертность от заболеваний органов кровообращения прочно удерживается на первом месте во всех экономически развитых странах, в том числе и у нас в стране. При этом отмечается отчетливая тенденция к увеличению заболеваемости инфарктом миокарда и к поражению им все более молодых групп населения.

Предрасполагающими к возникновению инфаркта факторами, получившими название *факторов риска*, являются наследственная

обусловленность; гипертоническая болезнь, сахарный диабет, подавляющие факторы внешней среды – малоподвижный, эмоционально напряженный образ жизни, избыточное питание с потреблением большого количества жиров и липоидов, курение. В большинстве случаев инфаркт миокарда развивается вследствие кальцификации и изъязвления атеросклеротической бляшки с последующей закупоркой сосуда *тромбом*. Закупорка же одной из ветвей венечной артерии зачастую не сопровождается мобилизацией коллатеральных сосудов, так как атеросклерозом в той или иной степени поражены и другие сосуды сердца.

Стенозирующий склероз сосудов создает жесткий лимит подачи питательных веществ к сердечной мышце так, что порой даже незначительное увеличение степени сужения сосуда или повышение потребности мышцы в кислороде вызывает некроз. Возникающие вслед за этим в очаге ишемии нарушения микроциркуляции в виде паралитического расширения капиллярных сосудов, стаза, отека углубляют циркуляторные нарушения.

Возможны следующие патогенетические варианты развития инфаркта миокарда: 1) закупорка сосуда, обусловливающая абсолютное уменьшение величины коронарного кровотока ниже критического уровня (обычно более $^3/_4$ первоначального просвета); 2) стенозирование, которое не проявляется в покое, но при небольшой нагрузке, физической или психической, ведет к ишемии сердечной мышцы; 3) значительная физическая нагрузка или эмоциональное напряжение, которые и без атеросклеротических поражений могут вызвать несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и возможностью притока крови с поражением сердечной мышцы. В последнем случае большая роль принадлежит усилению секреции катехоламинов и гормонов коры надпочечников. Кроме того, имеются данные о том, что сосуды, даже незначительно пораженные склерозом, могут отвечать спазмом тогда, когда нормальные сосуды расширяются, например при действии катехоламинов.

Существует несколько экспериментальных моделей инфаркта миокарда, таких как перевязка одной из ветвей венечных артерий в остром или хроническом эксперименте, закупорка артерии изнутри при помощи катетера или введением эмболизирующих частиц (ртути, агара). Перфузия коронарной артерии через катетер кровью, лишенной кислорода или содержащей антимиокардиальные антитела, также сопровождается очаговым некрозом мышцы сердца и может быть использована для этой цели.

После нарушения кровообращения уже в течение первых минут возникают изменения на электрокардиограмме в виде смещения сегмента S–T, изменения комплекса QRS и зубца T.

Морфологически наиболее рано можно отметить нарушение структуры митохондрий, затем происходит набухание или пикноз ядер, исчезает поперечная исчерченность мышечных волокон. Кардиомиоциты теряют гликоген и калий, в них увеличивается число лизосом.

Инфаркт развивается в области, кровоснабжение в которой осуществлялось через поврежденный сосуд. Основным следствием инфаркта является локальный коагуляционный некроз, лизис миоцитов, отек миокарда. Различают несколько зон в очаге инфаркта. В *центральной*, преимущественно субэндокардиальной области в клетках преобладают необратимые повреждения (перерастянутые миофибриллы, комкообразный ядерный хроматин, митохондрии с аморфными уплотнениями матрикса и дефекты плазматической мембраны). В *промежуточной области* находят некротизированные мышечные клетки с признаками кальциевой нагрузки (пересокращение миофибрилл, контрактуры, отложения фосфата кальция в митохондриях), аморфные уплотнения матрикса, комкообразный хроматин, липидные капли. Во *внешней области* инфаркта в мышечных клетках преобладает накопление липидных капель. В ней не наблюдается некротических нарушений. Соотношение между величиной различных зон имеет большое значение для прогноза заболевания и выбора тактики лечения. Погибшие клетки вскоре окружаются нейтрофильными гранулоцитами, которые в дальнейшем сменяются макрофагоцитами, лимфоцитами и плазмоцитами. В дальнейшем рассасывающиеся кардиомиоциты замещаются фибробластами, образуется соединительнотканный рубец.

Очаг некроза в миокарде оказывает неблагоприятное влияние на деятельность сердца в целом, что проявляется нарушением ритма и снижением его насосной функции. Степень и характер нарушений зависят от локализации и распространенности инфаркта.

Под влиянием ишемии в кардиомиоцитах может возникнуть способность к автоматизму, т.е. появляется эктопический очаг возбуждения, способствующий возникновению *экстрасистолии*. Задержка проводимости в обширных пораженных участках сердца, а иногда *блокада* наряду с множественностью эктопических очагов создают условия для повторной циркуляции возбуждения и возникновения *пароксизмальной тахикардии*, а также такого грозного осложнения, как фибрилляция желудочков, которая является главной причиной ранней смерти при инфаркте миокарда.

Инфаркт миокарда может сопровождаться острой или хронической недостаточностью сердца, причем ухудшение гемодинамики выражается тем отчетливее, чем обширнее инфаркт. При этом происходит повышение давления крови на путях притока ее к сердцу и снижение минутного объема крови. Одним из тяжелейших осложнений инфаркта миокарда является *кардиогенный шок*, при котором происходит снижение сердечного выброса на фоне значительного повышения общего периферического сопротивления вследствие увеличения активности симпатоадреналовой и ренин-ангиотензиновой систем. Присоединяющееся нарушение микроциркуляции в тканях ведет к гипоксии, ацидозу, нарушению деятельности головного мозга и других органов, смерти.

Для инфаркта миокарда характерны болевой и резорбционно-некротический синдромы.

Боль при инфаркте характеризуется типичной локализацией в прекордиальной части тела и за грудиной, а также тягостной эмоциональной окраской. Это объясняется иррадиацией возбуждения в спинном мозге с висцеральных нейронов на соответствующие проекционные зоны *соматических чувствительных нейронов*. Однако встречаются и безболевые инфаркты.

Очень часто острый инфаркт миокарда у человека сопровождается повышением функции симпатоадреналовой системы и выбросом в кровь больших доз катехоламинов. Это, в свою очередь, вызывает повышение функции сердца, уровня в крови свободных жирных кислот, что ведет к снижению транспорта глюкозы в кардиомиоциты и интенсивности гликолиза в них, повышению расходования кислорода, усугублению метаболических нарушений и, как следствие, утяжелению течения инфаркта. В этих случаях защита сердца от действия катехоламинов (например, применением β-адреноблокаторов) дает благоприятный результат.

Резорбция из некротизированных участков миокарда в кровь содержимого поврежденных клеток вызывает появление в крови таких внутриклеточных ферментов, как *креатинфосфокиназа, аспартатаминотрансфераза*, сердечные изоферменты *лактатдегидрогеназы*, а также *миоглобина*, что может быть использовано в диагностических целях. Резорбция клеточных белков сопровождается также лейкоцитозом, лихорадкой, повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Появление в кровотоке внутриклеточных миокардиальных белков может сопровождаться *аутоиммунизацией* с выработкой противосердечных антител и сенсибилизированных к сердечным антигенам лимфоцитов, эозинофилией и гипергаммаглобулинемией. Естественно, что такая иммунная реакция может усугублять поражение миокарда, способствуя развитию вторичных некрозов. Кроме того, с появлением аутоантител связывают развитие постинфарктного синдрома (синдром Дресслера), который характеризуется воспалением серозной оболочки сердца, легких, суставов, не поддающимся лечению антибиотиками, но купирующимся кортизоном (см. рис. 19.6).

Нейрогенные поражения сердца. Дистрофические изменения и некроз миокарда можно вызвать также острым или хроническим поражением шейно-грудного узла симпатического ствола, блуждающего нерва, гипоталамуса, мозгового ствола или других отделов головного мозга. Введение в кровоток больших доз адреналина или норадреналина также ведет к поражению сердца. В механизме нейрогенных повреждений лежит несоответствие между уровнем функции, метаболизма и кровоснабжения. Раздражение сердечных симпатических нервов *сопровождается большим увеличением потребления* кислорода миокардом по сравнению с увеличением венечного кровотока, вследствие чего развивается гипоксия миокарда.

Причины
Механизмы
Синдромы
Клинические признаки
Осложнения
Сужение, закупорка венечных артерий
Повышение расходования кислорода
Ишемия миокарда
Гипоксия
Повышение тонуса симпатической части вегетативной нервной систем. Выброс катехоламинов
Увеличение содержания жирных кислот в крови
Сужение периферических сосудов
Нарушение энергетического обмена, снижение pH, содержания K+, увеличение содержания Na+, дистрофия и гибель клеток
ИНФАРКТ
Боль
Резорбция продуктов распада
Снижение насосной функции сердца
Эктопические очаги возбуждения
Нарушение проводимости
Боль с характерной иррадиацией
Появление ферментов миокарда в крови
Аутоиммунизация
Лейкоцитоз Лихорадка Повышение СОЭ
Недостаточность сердца
Экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия
Блокада проводящей системы
Постинфарктный синдром
Кардиогенный шок
Фибрилляция желудочков

При склерозировании венечных артерий расхождение между уровнями кровотока и обмена проявляется еще в бо́льшей степени, что может оказаться катастрофическим.

Раздражение блуждающих нервов вызывает противоположный сдвиг в соотношениях между уровнем обмена и величиной коронарного кровотока, улучшая условия кровоснабжения сердца. В сердце спортсмена тонус блуждающего нерва повышен, а в сердце человека, ведущего малоподвижный образ жизни («детренированное сердце», по В.Разбу), преобладают симпатические влияния. Это обстоятельство, возможно, лежит в основе повышенной ранимости сердца современного человека, ведущего малоподвижную эмоционально напряженную жизнь, в отличие от жизни его далеких предков, сопровождавшейся значительными физическими нагрузками.

НАРУШЕНИЕ РИТМА СЕРДЦА

Работа сердца как единого насосного устройства зависит от согласованности работы мышечных волокон каждого его отдела, последовательности сокращений этих отделов, ритма и частоты сокращений сердца. 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 мышечных волокон Пуркинье, с которых возбуждение передается на клетки сократительного миокарда. Несмотря на то что способностью к автоматизму обладают и другие отделы проводящей системы сердца, частота генерируемых импульсов снижается по направлению от предсердий к желудочкам (закон градиента сердца), и в нормальных условиях способность нижерасположенных отделов сердца к проявлению автоматизма подавляется образованиями, лежащими выше.

Нарушения автоматизма, проводимости и способности сердца к изменению ритма возбуждения приводят к нарушению частоты ритма, согласованности или последовательности сокращений сердца – аритмии.

Нарушения ритма возникают при воспалительном, ишемическом или токсическом поражении миокарда, при нарушении баланса между содержанием внутри- и внеклеточного калия, натрия, кальция и магния, при гормональных дисфункциях, а также могут явиться 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 нарушиться проведение возбуждения между различными звеньями проводящей системы и между проводящей системой и сократительным миокардом, возникнуть эктопические очаги возбуждения. Все эти изменения, порознь или в сочетании, приводят

к возникновению аритмии. В ее возникновении, кроме того, значительную роль может играть наличие путей с разной скоростью проведения возбуждения (в виде определенной структурной аномалии или вследствие очагового патологического процесса), которые создают условия для непрерывной циркуляции волны возбуждения.

Нарушение автоматизма. Способность к автоматическому образованию импульсов, как известно, зависит от клеток, расположенных в проводящей системе сердца (р-клетки), в которых происходит спонтанная медленная деполяризация клеточной мембраны в период диастолы. В результате по достижении 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. 19.7).

Изменение уровня максимального диастолического потенциала, критического потенциала или скорости диастолической деполяризации в ту или другую сторону ведет к изменению частоты генерации импульсов или к появлению других источников импульсации, если эти изменения возникают в иных, способных к возбуждению участках сердца и приводят к появлению там потенциалов действия. При уменьшении уровня максимального диастолического потенциала клеток синусно-предсердного узла, при приближении к нему порогового критического потенциала или увеличении скорости медленной диастолической деполяризации импульсы генерируются чаще, развивается *тахикардия*. Это наблюдается под влиянием повышенной температуры тела, растяжения области синусно-предсердного узла, симпатического медиатора. Наоборот, уменьшение скорости медленной диастолической деполяризации, гиперполяризация

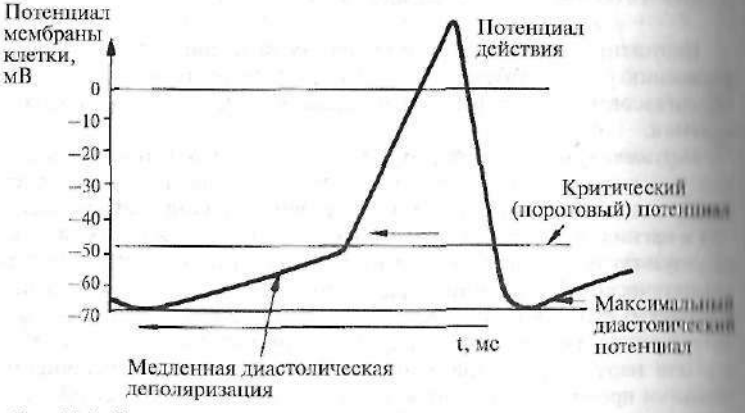


Рис. 19.7. Спонтанные изменения мембранного потенциала клетки синусно-предсердного узла.

в диастоле и отдаление критического порогового потенциала, как это наблюдается при раздражении блуждающего нерва, сопровождается замедлением генерации импульсов, а следовательно, и сокращений сердца – *брадикардией*. Колебания тонуса блуждающего нерва во время акта дыхания могут вызвать *дыхательную аритмию* (учащение сердцебиения при вдохе, замедление – при выдохе). Дыхательная аритмия в норме бывает у детей, но изредка встречается и у взрослых.

В патологических условиях может проявиться собственный автоматизм нижележащих отделов проводящей системы сердца (потенциальных водителей ритма). Такие условия могут возникнуть при снижении автоматизма синусно-предсердного узла или при повышении способности к генерации импульсов в других участках миокарда. В этих случаях частота импульсов, генерируемых нормальным водителем ритма, оказывается недостаточной для подавления автоматизма других отделов, что приводит к появлению добавочных импульсов из эктопически расположенных очагов возбуждения.

Другим механизмом, приводящим к появлению эктопических очагов возбуждения, может быть возникновение разности потенциалов между расположенными рядом миоцитами вследствие, например, разновременного окончания реполяризации в них, что может вызвать возбуждение в волокнах, которые уже вышли из фазы рефрактерности. Это явление наблюдается при локальной ишемии миокарда и при отравлении сердечными гликозидами.

Во всех указанных 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 номотопную), предсердную, предсердно-желудочковую и желудочковую. Поскольку волна возбуждения, возникшая в необычном месте, распространяется в измененном направлении, это отражается на структуре электрического поля сердца и на электрокардиограмме. Каждый вид экстрасистолы имеет свою электрокардиографическую картину, которая позволяет определить место эктопического очага возбуждения. Несколько характерных электрокардиограмм при разных видах экстрасистолы приведено на рисунке 19.8.

Синусная экстрасистола возникает вследствие преждевременного возбуждения части клеток синусно-предсердного узла. Электрокардиографически она не отличается от нормального сокращения за исключением укорочения диастолического интервала Т–Р. Вследствие укорочения диастолы и уменьшения наполнения желудочков пульсовая волна при экстрасистоле уменьшена.

Предсердная экстрасистола наблюдается при наличии очага эктопического возбуждения в разных участках предсердий. Характеризуется искажением формы зубца Р (сниженный, двухфазный, отрицательный) при сохраненном комплексе QRST и некоторым

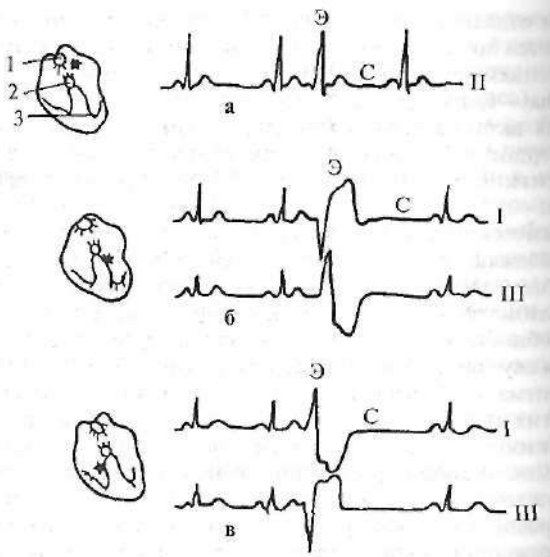


Рис. 19.8. Экстрасистолы:

а – предсердная; б – левожелудочковая; в – правожелудочковая; 1 – синусно-предсердный узел; 2 – предсердно-желудочковый узел; 3 – предсердно-желудочковый пучок; Э – экстрасистола; С – компенсаторная пауза; I–III – отведения.

удлинением диастолического интервала после экстрасистолы. Это обусловлено тем, что направляющееся ретроградным путем возбуждение преждевременно разряжает нормальный синусовый импульс, который совпадает с возбуждением желудочков. Следующий предсердный импульс, возникающий через нормальный интервал, оказывается несколько отстоящим во времени от момента окончания возбуждения желудочков – неполная компенсаторная пауза.

Предсердно-желудочковая экстрасистола наблюдается при возникновении добавочного импульса в предсердно-желудочковом узле. Волна возбуждения, исходящая из верхней и средней части узла, распространяется в двух направлениях: в желудочках в нормальном, в предсердиях – ретроградном. При этом отрицательный зубец Р может предшествовать комплексу QRS или накладываться на него. Диастолический интервал после экстрасистолы несколько удлинен. Экстрасистола может сопровождаться также одновременным сокращением предсердий и желудочков. При предсердно-желудочковой экстрасистоле, исходящей из нижней части узла, возникает компенсаторная пауза, такая же, как и при желудочковой экстрасистоле, а отрицательный зубец Р следует за комплексом QRS.

Для *желудочковой экстрасистолы* характерно наличие полной компенсаторной паузы после внеочередного сокращения. Она возникает вследствие того, что возбуждение, охватившее желудочки, не передается через предсердно-желудочковый узел на предсердие и очередной нормальный импульс возбуждения, идущий из синусно-предсердного узла, не распространяется на желудочки, находящиеся в фазе рефрактерности. Следующее сокращение желудочков возникает только после прихода к ним очередного нормального импульса. Поэтому длительность компенсаторной паузы вместе с предшествующим ей интервалом равна длительности двух нормальных систолических пауз. Однако если сокращения сердца настолько редки, что к моменту прихода очередного нормального импульса желудочки успевают выйти из состояния рефрактерности, то компенсаторной паузы не бывает. Внеочередное сокращение попадает в интервал между двумя нормальными и в этом случае носит название вставочной экстрасистолы. Поскольку волна возбуждения при желудочковой экстрасистоле распространяется по желудочкам как в прямом, так и в ретроградном направлении, то это сопровождается значительным искажением формы комплекса QRS.

Внеочередные сокращения могут возникать поодиночке или группами. При возникновении группы быстро повторяющихся экстрасистол, полностью подавляющих физиологический ритм, развивается *пароксизмальная тахикардия*. При этом нормальный ритм сердца внезапно прерывается приступом сокращений частотой от 140 до 250 ударов в 1 мин. Длительность приступа может быть различной – от нескольких секунд до нескольких минут, после чего он так же внезапно прекращается и устанавливается нормальный ритм.

Чаще всего наблюдается предсердная форма пароксизмальной тахикардии. А так как длительность потенциалов действия и продолжительность рефрактерных периодов увеличиваются по ходу проводящей системы, то дистально расположенные участки ее не всегда способны воспроизвести частоту импульсации, исходящую из проксимальных отделов. Поэтому большая часть импульсов при предсердной тахикардии не может проводиться предсердно-желудочковым узлом. Поскольку длительность рефрактерных периодов и потенциалы действия в волокнах правой ножки предсердно-желудочкового пучка больше, чем в левой, чаще нарушается при высокой частоте импульсов проведение возбуждения к правому желудочку.

Нарушение проводимости. Сердечная аритмия, обусловленная нарушением проведения импульса, называется *блокадой*.

Причиной блокады может быть повреждение проводящих путей, которое ведет к удлинению рефрактерного периода, ухудшению других функциональных характеристик и сопровождается замедлением или полным прекращением проведения импульса. Нарушения проводимости могут возникать между синусно-предсердным узлом и предсердиями, внутри предсердий, между предсердиями и желудочками и в одной из ножек предсердно-желудочкового пучка.

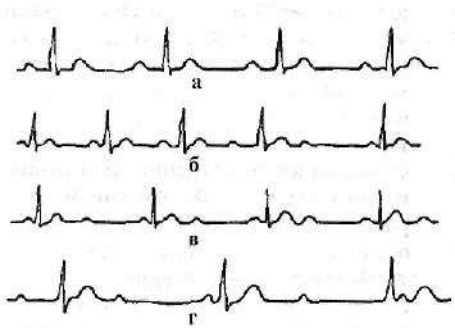


Рис. 19.9. Предсердно-
дочковая блокада
а – I степень (удл
интервала P–Q); б –
пень (постепенное удл
интервала P–Q в ряду
дующих сокращений с
дением одного очере
кращения – периоды
лова–Венкебаха); в –
пень (проводится каж
рое возбуждение); г –
пень (полная поперечная
када, предсердия и
возбуждаются и сокра
каждый в своем ритме)

При внутрипредсердной и внутрижелудочковой блокаде
сердечных сокращений не изменяется, а нарушение прояв
в изменении формы электрокардиограммы. Предсердно-желу
ковая же блокада может сопровождаться изменением ритма и
ты сердечных сокращений.

Предсердно-желудочковая, или поперечная, блокада может
полной и неполной (рис. 19.9). Полная поперечная блокада
зывается блокадой III степени. В неполных атриовентрикуляр
блокадах различают блокаду I и II степени.

Предсердно-желудочковая *блокада I степени* характери
увеличением времени проведения импульса от предсердий к
дочкам, с удлинением интервала P–Q более чем на 0,2 с. При
частота сокращений предсердий и желудочков равны. *Б
II степени* сопровождается более выраженными нарушениями
овентрикулярной проводимости, так что один или несколько
пульсов из синусового узла не могут быть проведены к желудоч
число сокращений предсердий больше, чем число сокращений
лудочков. Существует несколько вариантов неполной предс
но-желудочковой блокады II степени, зависящих от степени
шения проводимости: атриовентрикулярная блокада с ухудшающ
ся от сокращения к сокращению проводимостью, пока одно из
кращений не выпадает вовсе (периоды Самойлова–Венкебаха), бл
када, при которой выпадает каждое 3–5-е сокращение желудоч
(блокада типа Мобитца), каждое 2-е сокращение, или проводится
только одно из 3–6 возбуждений предсердий. При полной предс
но-желудочковой блокаде предсердия и желудочки сокращаются
каждый в своем ритме, независимо друг от друга: предсердия с ча
тотой около 70 в 1 мин, желудочки – в зависимости от расположения
нового водителя ритма: 20–40 в 1 мин при расположении водителя
в атриовентрикулярном соединении, 15–30 в 1 мин при расположе
нии в желудочке (идиовентрикулярный ритм).

Особое значение имеет момент перехода неполной блокады в
ную, когда к желудочкам не поступают импульсы от предсердий

Медленная диастолическая деполяризация в потенциальных водителях ритма возникает только через некоторое время после прекращения поступления импульсов от синусно-предсердного узла. Этот период носит название преавтоматической паузы, во время которой развивается *асистолия желудочков*. При этом вследствие прекращения поступления крови к головному мозгу возникают потеря сознания, судороги (синдром Морганьи–Адамса–Стокса). Возможна смерть, но обычно при возобновлении сокращений желудочков указанные явления проходят. Синдром может повторяться многократно.

При нарушении проводимости по одной из ножек предсердно-желудочкового пучка частота сокращений не изменяется, но сокращение соответствующего желудочка запаздывает вследствие того, что волна возбуждения доходит к нему окольным путем. Комплекс QRS расширен и деформирован.

Нарушение усвоения ритма. Сердечная аритмия может заключаться и в том, что нарушается воспроизведение частоты возбуждения (трансформация ритма, деление частоты) или следующие друг за другом потенциалы действия и сокращения оказываются неодинаковыми (альтернация).

Трансформация ритма может наблюдаться при нарушении проведения возбуждения по различным участкам сердечной проводящей системы или при переходе возбуждения с волокон Пуркинье на мышечные волокна сердца. Она отчетливо выявляется при нарушении функционального состояния сердца вследствие интоксикации, гипоксии или ишемии в сочетании с тахикардией. При этом частота возбуждений миокарда может не соответствовать частоте сокращений, например, при каждом втором потенциале действия не наступает сокращения. Происходит это в результате того, что сократительный аппарат клетки, система сопряжения возбуждения и сокращения имеют более длительный период восстановления, чем возбудимая мембрана кардиомиоцита. Поэтому данное явление возникает при тех поражениях миокарда, когда функциональные свойства мембраны еще сохранены, а сократительный аппарат уже нарушен и рассматривается как неблагоприятный прогностический признак.

Альтернация проявляется в неравенстве по амплитуде и длительности следующих друг за другом возбуждений и сокращений. Возможна альтернация только возбуждений или только сокращений, или одновременно тех и других. Это чаще всего связано с тем, что при поражении миокарда в ответ на один приходящий импульс возбуждаются и сокращаются все волокна, а в ответ на следующий — только их часть. Поэтому потенциалы действия и амплитуда сокращений не равны. Однако возможны альтернирующие сокращения каждого мышечного волокна.

Нарушения усвоения ритма свидетельствуют о глубоком расстройстве обмена и часто наблюдаются в терминальных состояниях.

Аритмия вследствие одновременного нарушения автоматизма и проводимости. При наличии многочисленных эктопических очагов

возбуждения и такого изменения проведения импульса, при ко… ром нарушается скорость проведения его по разным участкам … карда или имеет место распространение импульса только в … направлении, создаются условия для длительной циркуляции … возбуждения в определенном отделе сердца, возникают … ства ритма – *трепетание* и *мерцание*.

В нормальных условиях волна возбуждения, возникнув в … месте, распространяется в обе стороны сердечной камеры. Достиг… противоположной стенки, она затухает, встретившись с другой … ной, которая оставила за собой зону рефрактерности (рис. 19.10, … Если же вследствие возникновения временного блока или запа… вания возбуждения по некоторым волокнам миокарда возбужде… приходит к месту, которое уже вышло из состояния рефрактерно… то создаются условия для длительной циркуляции раз возник… импульса (рис. 19.10, б).

В ряде случаев частота сокращений предсердий дости… 250–400 в 1 мин. Такое состояние носит название *трепетания пред… сердий* и может длиться несколько месяцев и лет. При этом вслед… ствие неспособности желудочков воспроизводить высокий ри… предсердий развивается относительная сердечная блокада; желудо… ки отвечают сокращением на каждое второе, третье или четверт… сокращение предсердий, так как остальные волны возбуждения … падают в фазу рефрактерности. Сокращение желудочков может … никать раньше достаточного наполнения их кровью, что вызыв… тяжелые нарушения кровообращения.

Если количество сокращений предсердий доходит до 400–… в 1 мин, говорят о *мерцании, или фибрилляции, предсердий*. При … сокращаются лишь отдельные мышечные волокна, а все предсер… находится в состоянии неполного сокращения, его участие в пере… чивании крови прекращается. Беспорядочно приходящие к пред… сердно-желудочковому узлу по отдельным мышечным волокн… предсердий импульсы в большинстве своем неспособны вызвать … возбуждение, так как застают узел в состоянии рефрактерности … не достигают порогового уровня. Поэтому предсердно-желудочк… вый узел возбуждается нерегулярно и сокращения желудочков … случайный характер. Как правило, число сокращений желудочков … 1 мин превышает нормальное. Нередко сокращения желудочк…

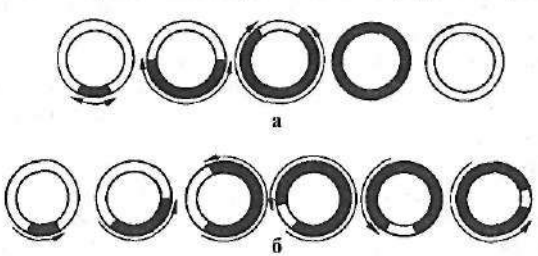


Рис. 19.10. Дви… ние волны возбу… дения по миокар… в норме (а) и при … мерцательной арит… мии (б) (по Б. Фо… кову, 1967)

...сходит до их наполнения кровью и не сопровождаются пульсо-...волной. Поэтому частота пульса оказывается меньше частоты ...ращений сердца – дефицит пульса. Такое патологическое состо-...сердца называется *мерцательной аритмией*. Оно возникает ча-...всего при стенозе левого предсердно-желудочкового отверстия, ...тиреозе и выраженном кардиосклерозе.

При некоторых патогенных воздействиях (прохождение элек-...ческого тока через сердце, наркоз хлороформом или циклопро-..., закупорка венечных артерий или другие случаи резкой гипо-..., травма сердца, действие токсических доз наперстянки и каль-... возникает *фибрилляция желудочков*. При этом из-за хаотическо-...сокращения отдельных мышечных волокон пропульсивная сила ...ращений практически отсутствует, кровообращение прекращает-..., быстро наступает потеря сознания и смерть. К фибрилляции ...располагают уменьшение концентрации внутриклеточного ка-..., ведущее к снижению мембранного потенциала кардиомиоци-... и более легкому возникновению в них деполяризации и возбуж-..., а также изменение содержания нервных медиаторов, особен-... *катехоламинов*.

При лечении фибрилляции желудочков наиболее эффективно ...пускание короткого сильного одиночного электрического разря-... через сердце. При этом происходит одновременная деполяриза-... всех волокон миокарда и прекращаются асинхронные возбужде-... мышечных волокон. В качестве мероприятия, предупреждаю-... развитие фибрилляции, применяется коррекция солевого со-...крови.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ НАРУШЕНИИ ПРИТОКА КРОВИ К СЕРДЦУ

Этот вид недостаточности развивается в тех случаях, когда ...рану притекает мало крови по венам или когда оно не в состоя-... принять всю притекающую кровь. Первое наблюдается при ги-...волемии (кровопотеря) или резком расширении сосудов (кол-...), второе – при накоплении жидкости в полости перикарда, что ... к затруднению расширения полостей во время диастолы.

Накопление жидкости в полости перикарда может происходить ...стро и медленно. Быстрое накопление возникает вследствие кро-...излияния при ранении или разрыве сердца или при быстро разви-...емся перикардите. Из-за плохой растяжимости перикарда ... полости повышается давление, препятствующее диастолическому ...расширению сердца, возникает *острая тампонада сердца*. В экспе-...менте этот процесс моделируется введением жидкости в полость ...перикарда (А.Б.Фохт), что позволяет подробно изучить патологиче-...ие и компенсаторные механизмы, которые при этом возникают. ...режде всего уменьшается кровенаполнение полостей сердца, сни-...ается ударный объем и артериальное давление. Между этими по-...телями и внутриперикардиальным давлением имеется четкая

обратная зависимость: чем больше внутриперикардиальное давление, тем ниже артериальное. Венозное давление при этом повышается.

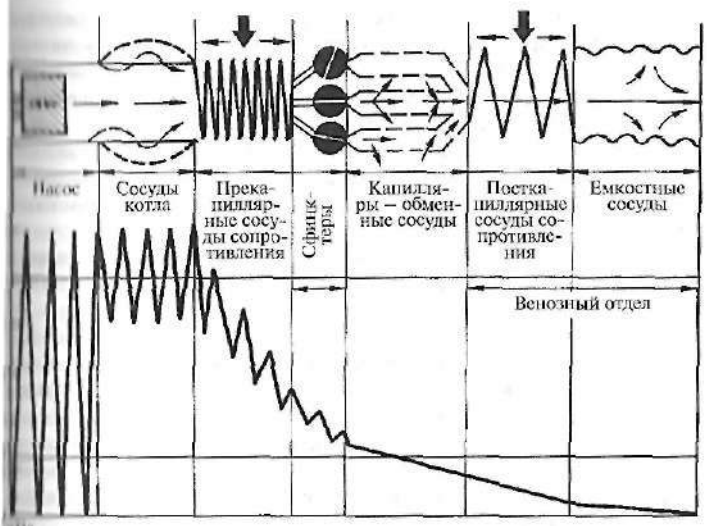
Включение компенсаторных механизмов при перикардите происходит рефлекторно с участием сигналов, поступающих из рецепторных полей: 1) отверстий полых и легочных вен – повышенным давлением на путях притока; 2) аорты и сонных синусов (синокаротидные зоны) – снижением давления на путях оттока и последующим уменьшением депрессорного эффекта; 3) перикарда, раздражаемого повышенным интраперикардиальным давлением. При перерезке блуждающих и депрессорных нервов, а также при выключении рецепторных полей с помощью новокаина приспособительные механизмы не включаются и нарушения кровообращения протекают намного тяжелее. При тампонаде сердца мобилизация мощных механизмов компенсации, которые ведут к усилению сокращений сердца (гомео- и гетерометрические механизмы, инотропный эффект катехоламинов), малоэффективна и невозможна. Поэтому работает только сравнительно маломощный и энергетически расточительный механизм компенсации и поддержания артериального давления – учащение сокращений сердца, к которому затем подключается сужение периферических сосудов. Этим и объясняется тяжелое клиническое течение острой тампонады сердца.

При более медленном накоплении жидкости в перикарде работа компенсаторных механизмов оказывается более эффективной, повышение внутриперикардиального давления в течение некоторого времени может компенсироваться. Медленное накопление жидкости, которое наблюдается при хроническом экссудативном перикардите и гидроперикарде, сопровождается постепенным растяжением перикарда и увеличением объема околосердечной сумки. Вследствие этого внутриперикардиальное давление изменяется сравнительно мало, а нарушение кровообращения не возникает долгое время.

РАССТРОЙСТВА КРОВООБРАЩЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ СОСУДОВ

Кровообращение осуществляется благодаря тесному взаимодействию сердца и кровеносных сосудов. Основная задача последних заключается в том, чтобы регулировать объем периферического русла и его соответствие с объемом крови, а также постоянство и адекватность кровоснабжения органов и тканей. И то, и другое достигается целым рядом важных и специфических функциональных особенностей, которыми наделены сосуды (эластичность, сократимость, тонус, проницаемость стенки). Несмотря на то что упомянутые особенности присущи практически всем отрезкам сосудистого русла, можно выделить такие, где та или иная особенность преобладает. В соответствии с этим сосуды делят на компенсирующие, резистивные, сосуды обмена и емкостные (Фолков Б., 1967) (рис. 19.11).

Компенсирующие сосуды – это аорта, артерии эластического и эластическо-мышечного типа. Их функция состоит прежде всего в том, чтобы преоб-



19.11. Дифференциация системы кровообращения по функциональному признаку и изменение давления вдоль сосудистого русла (по Б.Фолкову, 1967).

превращать толчкообразные выбросы крови из сердца в равномерный кровоток. Эластические и коллагеновые структуры этих сосудов определяют напряжение их стенок, необходимое для противодействия значительному растягивающему действию крови. Важно при этом то, что поддержание постоянного функционального напряжения за счет указанных структур не требует энергии.

Резистивные сосуды, или сосуды сопротивления, – артериолы и венулы, расположенные в пре- и посткапиллярных областях сосудистого русла. Основное сопротивление кровотоку приходится на артериальную область сосудистого русла (*66%*), *остальная часть – на капиллярную (27%) и венозную* (7%) области. Сопротивление кровотоку в резистивных сосудах осуществляется благодаря их структурным особенностям (сравнительно толстая стенка *по отношению к величине просвета*), *а также способности мышечных структур* стенки находиться в состоянии постоянного тонуса и активно изменять величину просвета под действием дополнительных нейрогуморальных влияний. Этим обеспечивается соответствие просвета резистивных сосудов объему находящейся в них крови, а также постоянство и адекватность кровоснабжения органов и тканей. Нельзя полностью исключить возможность активной регуляции просвета и в капиллярах. Эту роль выполняют периэндотелиальные клетки, по своему положению в стенке и своим функциям напоминающие гладкомышечные клетки, правда, менее специализированные.

Согласно современным представлениям, тонус сосудов состоит из двух основных компонентов – базального и вазомоторного. *Базальный компонент*

сосудистого тонуса определяется структурными особенностями (жесткой сосудистой «сумкой», образованной коллагеновыми волокнами) и миогенным фактором – той частью сокращения сосудистой стенки, которое возникает в ответ на растяжение ее кровью и обусловлено изменениями в обмене мышечной ткани, в частности обмена катионов.

Вазомоторный компонент тонуса сосудов зависит от сосудосуживающей симпатической иннервации и представляет собой ту часть сокращения стенки сосудов, которое определяется α-адренергическим эффектом катехоламинов.

Между двумя компонентами сосудистого тонуса существует тесная взаимосимость, проявляющаяся тем, что увеличение базального компонента влечет за собой увеличение и вазомоторного.

Сосуды обмена – капиллярные сосуды и венулы. На участке этих сосудов осуществляется двусторонний обмен между кровью и тканями водой, газами, электролитами, необходимыми питательными веществами и метаболитами.

Емкостные сосуды (преимущественно мелкие вены) депонируют кровь с целью ее распределения и возврата к сердцу. Основная масса крови (75–80%) сосредоточена именно в этих сосудах. Выброс крови из емкостных сосудов осуществляется как активным сокращением мышечных волокон, так и пассивно-эластической отдачей.

Приведенная выше характеристика сосудов позволит последовательно рассмотреть их патологию. Так, например, атеросклероз, характеризующийся инфильтративно-пролиферативными изменениями в артериях эластического и эластически-мышечного типа (т.е. сосудов компенсирующего типа), можно рассматривать как болезнь с преимущественным нарушением эластических свойств указанных сосудов, хотя определенное значение могут иметь и нарушения их тонуса и проницаемости.

Соответственно гипер- и гипотензию следует отнести преимущественно к патологии резистивных сосудов, а нарушение проницаемости стенки сосудов – к характерным проявлениям патологии обменных сосудов.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СОСУДАХ КОМПЕНСИРУЮЩЕГО ТИПА. АТЕРОСКЛЕРОЗ

Первоначальный смысл понятия **«атеросклероз»**, предложенного Маршаном в 1904 г., сводился лишь к двум типам изменений: скоплению жировых веществ в виде кашицеобразных масс во внутренней оболочке артерий (от греч. athere – каша) и собственно склерозу – соединительнотканному уплотнению стенки артерий (от греч. scleros – твердый). Современное толкование атеросклероза гораздо шире и включает в себя «...различные сочетания изменений интимы артерий, проявляющиеся в виде очагового отложения липидов, сложных соединений углеводов, элементов крови и циркулирующих в ней продуктов, образования соединительной ткани и отложения кальция» (определение ВОЗ).

Склеротически измененные сосуды (наиболее частая локализация – аорта, артерии сердца, мозга, нижних конечностей) отличаются повышенной плотностью и хрупкостью. Вследствие снижения эластических свойств они не в состоянии адекватно изменять свой просвет в зависимости от потребности органа или ткани в кровоснабжении.

Первоначально функциональная неполноценность склеротически измененных сосудов, а следовательно, органов и тканей обнаруживается только при предъявлении к ним повышенных требований, т.е. при увеличении нагрузки. Дальнейшее прогрессирование атеросклеротического процесса может привести к снижению работоспособности и в состоянии покоя.

Сильная степень атеросклеротического процесса, 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.

Быстрое сужение или полное перекрытие просвета артерии (в случае тромбоза, тромбоэмболии или кровоизлияния в бляшку) ведет к омертвению участка органа с нарушенным кровообращением, т.е. к инфаркту. Инфаркт миокарда – наиболее часто встречающееся и наиболее грозное осложнение атеросклероза венечных артерий.

Экспериментальные модели. В 1912 г. Н.Н.Аничков и С.С.Халатов предложили способ моделирования атеросклероза у кроликов путем введения внутрь холестерина (через зонд или посредством применивания к обычному корму). Выраженные атеросклеротические изменения развивались через несколько месяцев при ежедневном применении 0,5–0,1 г холестерина на 1 кг массы тела. Как правило, им сопутствовало повышение уровня холестерина в сыворотке крови (в 3–5 раз по сравнению с исходным уровнем), что явилось основанием для предположения о ведущей патогенетической роли в развитии атеросклероза *гиперхолистеринемии*. Эта модель легко воспроизводима не только у кроликов, но и у кур, голубей, обезьян, свиней.

У собак и крыс, резистентных к действию холестерина, атеросклероз воспроизводится путем комбинированного влияния холестерина и метилтиоурацила, который подавляет функцию щитовидной железы. Такое сочетание двух факторов (экзогенного и эндогенного) ведет к длительной и резкой гиперхолестеринемии (свыше 26 ммоль/л – 100 мг%). Добавление к пище сливочного масла и солей желчных кислот также способствует развитию атеросклероза.

У кур (петухов) экспериментальный атеросклероз аорты развивается после длительного (4–5 мес) воздействия диэтилстильбэстролом. В этом случае атеросклеротические изменения появляются на фоне эндогенной гиперхолестеринемии, возникающей вследствие нарушения гормональной регуляции обмена веществ.

Этиология. Приведенные экспериментальные примеры, а также наблюдение над спонтанным атеросклерозом человека, его эпидемиологией свидетельствуют о том, что данный патологический процесс развивается вследствие комбинированного действия ряда факторов (средовых, генетических, пищевых). В каждом отдельном случае на первый план выступает какой-нибудь один из них. Различают факторы, вызывающие атеросклероз, и факторы, способствующие его развитию.

На рисунке 19.12 приведен перечень основных этиологических факторов (факторов риска) атерогенеза. Часть из них (наследственность, пол, возраст) относится к эндогенным. Они проявляют свое действие с момента рождения (пол, наследственность) или на определенном этапе постнатального онтогенеза (возраст). Другие факторы относятся к экзогенным. С их действием организм человека сталкивается в самые различные возрастные периоды.

Роль наследственного фактора в возникновении атеросклероза подтверждают статистические данные о высокой частоте ишемической болезни сердца в отдельных семьях, а также у однояйцовых близнецов. Речь идет о наследственных формах гиперлипопротеинемий, генетических аномалиях клеточных рецепторов к липопротеинам.

Пол. В возрасте 40–80 лет атеросклерозом и инфарктом миокарда атеросклеротической природы мужчины болеют чаще, чем женщины (в среднем в 3–4 раза). После 70 лет заболеваемость атеросклерозом среди мужчин и женщин примерно одинакова. Это свидетельствует о том, что заболеваемость атеросклерозом среди женщин приходится на более поздний период. Указанные различия связаны



Рис. 19.12. Зависимость заболеваемости атеросклерозом от различных факторов риска и возраста.

Пунктирная линия – увеличение заболеваемости в связи с возрастом, сплошная линия – в связи с присоединением других факторов риска.

с одной стороны, с более низким исходным уровнем холестерина и содержанием его в основном во фракции неатерогенных α-липопротеинов сыворотки крови женщин, а с другой – с антисклеротическим действием женских половых гормонов. Снижение функции половых желез в связи с возрастом или по какой-либо другой причине (удаление яичников, их облучение) обусловливает увеличение в сыворотке крови уровня холестерина и резкое прогрессирование атеросклероза.

Предполагают, что защитное действие эстрогенов сводится не только к регуляции содержания холестерина в сыворотке крови, но и других видов обмена в артериальной стенке, в частности окислительного. Такое антисклеротическое действие эстрогенов проявляется преимущественно по отношению к венечным сосудам.

Возраст. Резкое увеличение частоты и тяжести атеросклеротического поражения сосудов в связи с возрастом, особенно заметное после 30 лет, породило у некоторых исследователей представление о том, что атеросклероз – функция возраста и является исключительно биологической проблемой (Давыдовский И.В., 1966). Этим объясняется пессимистическое отношение к практическому решению проблемы в перспективе. Большинство исследователей, однако, придерживаются мнения, что возрастные и атеросклеротические изменения сосудов – это различные формы артериосклероза, особенно на поздних стадиях их развития, но возрастные изменения сосудов способствуют его развитию.

Способствующее атеросклерозу действие возраста проявляется в виде местных структурных, физико-химических и биохимических изменений артериальной стенки и общих нарушений обмена веществ (гиперлипемия, гиперлипопротеинемия, гиперхолестеринемия) и его регуляции.

Избыточное питание. Экспериментальные исследования Н.Н.Аничкова и С.С.Халатова позволили предположить важность этиологической роли в возникновении спонтанного атеросклероза избыточного питания, в частности, избыточного поступления пищевых жиров. Опыт стран с высоким жизненным уровнем убедительно доказывает, что чем больше удовлетворяется потребность в энергии за счет животных жиров и содержащих холестерин продуктов, тем выше содержание холестерина в крови и процент заболеваемости атеросклерозом. Напротив, в странах, где на долю жиров животного происхождения приходится незначительная часть энергетической ценности суточного рациона (около 10%), заболеваемость атеросклерозом низкая (Япония, Китай).

В соответствии с разработанной в США программой, основанной на этих фактах, *уменьшение потребления жиров* с 40% от общего калоража до 30% к 2000 г. должно снизить смертность от инфаркта миокарда на 20–25%.

Стресс. Заболеваемость атеросклерозом выше среди людей «стрессовых профессий», т.е. профессий, требующих длительного

и сильного нервного напряжения (врачи, учителя, преподаватели, работники управленческого аппарата, летчики и др.).

В целом заболеваемость атеросклерозом выше среди городского населения по сравнению с сельским. Это может быть объяснено тем, что в условиях большого города человек чаще подвергается нейрогенным стрессовым влияниям. Эксперименты подтверждают возможную роль нервно-психического стресса в возникновении атеросклероза. Сочетание диеты, содержащей большое количество жиров, с нервным напряжением должно рассматриваться как неблагоприятное.

Гиподинамия. Малоподвижный образ жизни, резкое уменьшение физической нагрузки (гиподинамия), свойственные человеку второй половины XX в., — еще один важный фактор атерогенеза. В пользу этого положения свидетельствуют меньшая заболеваемость атеросклерозом среди работников физического труда и большая у лиц, занимающихся умственным трудом; более быстрая нормализация уровня холестерина в сыворотке крови после избыточного поступления его извне под действием физической нагрузки.

В эксперименте обнаружены выраженные атеросклеротические изменения в артериях кроликов после помещения их в специальные клетки, значительно уменьшающие их двигательную активность. Особенную атерогенную опасность представляет сочетание малоподвижного образа жизни и избыточного питания.

Интоксикация. Влияние алкоголя, никотина, интоксикация бактериального происхождения и интоксикация, вызванная различными химическими веществами (фториды, CO, H_2S, свинец, бензол, соединения ртути), также являются факторами, способствующими развитию атеросклероза. В большинстве рассмотренных интоксикаций отмечались не только общие нарушения жирового обмена, свойственные атеросклерозу, но и типичные дистрофические и инфильтративно-пролиферативные изменения в артериальной стенке.

Артериальная гипертензия самостоятельного значения фактора риска, по-видимому, не имеет. Об этом свидетельствует опыт стран (Япония, Китай), население которых часто болеет гипертонической болезнью и редко — атеросклерозом. Однако повышенное артериальное давление приобретает значение способствующего развитию атеросклероза фактора в комбинации с другими, особенно если оно превышает 160/90 мм рт.ст. Так, при одинаковом уровне холестерина заболеваемость инфарктом миокарда при гипертензии в пять раз выше, чем при нормальном артериальном давлении. В эксперименте на кроликах, в пищу которых добавляли холестерин, атеросклеротические изменения развиваются быстрее и достигают большей степени на фоне гипертензии.

Гормональные нарушения, болезни обмена веществ. В некоторых случаях атеросклероз возникает на фоне предшествующих гормональных нарушений (сахарный диабет, микседема, понижение функции половых желез) или болезней обмена веществ (подагра,

ожирение, ксантоматоз, наследственные формы гиперлипопротеинемии и гиперхолестеринемии). Об этиологической роли гормональных нарушений в развитии атеросклероза свидетельствуют и приведенные выше опыты по экспериментальному воспроизведению этой патологии у животных путем влияния на эндокринные железы.

Патогенез. Существующие теории патогенеза атеросклероза можно свести к двум, принципиально отличающимся по своим ответам на вопрос: что первично, а что вторично при атеросклерозе, другими словами, что является причиной, а что следствием – липоидоз внутренней оболочки артерий или дегенеративно-пролиферативные изменения последней. Этот вопрос впервые был поставлен Р.Вирховым (1856). Он же первый и ответил на него, указав, что «при всех условиях процесс, вероятно, начинается с определенного разрыхления соединительнотканного основного вещества, из которого большей частью состоит внутренний слой артерий».

С тех пор и берет начало представление немецкой школы патологов и ее последователей в других странах, согласно которому при атеросклерозе первоначально развиваются дистрофические изменения внутренней оболочки стенки артерий, а отложение липидов и солей кальция – явление вторичного порядка. Преимуществом данной концепции является то, что она в состоянии объяснить развитие спонтанного и экспериментального атеросклероза как в тех случаях, когда имеются выраженные нарушения холестеринового обмена, так и при их отсутствии. Первостепенную роль авторы указанной концепции отводят артериальной стенке, т.е. субстрату, который непосредственно вовлекается в патологический процесс. «Атеросклероз является не только и даже не столько отражением общих обменных сдвигов (лабораторно они могут быть даже неуловимы), сколько производным собственных структурных, физических и химических превращений субстрата артериальной стенки... Первичный фактор, ведущий к атеросклерозу, лежит именно в самой артериальной стенке, в ее структуре и в ее энзимной системе» (Давыдовский И.В., 1966).

В противоположность этим взглядам со времени опытов Н.Н.Аничкова и С.С.Халатова, главным образом благодаря исследованиям отечественных и американских авторов, успешно развивается концепция о роли в развитии атеросклероза общих метаболических нарушений в организме, сопровождающихся гиперхолестеринемией, гипер- и дислипопротеинемией. С этих позиций, атеросклероз – следствие первичной диффузной инфильтрации липидов, в частности холестерина, в неизмененную внутреннюю оболочку артерий. Дальнейшие изменения в сосудистой стенке (явления мукоидного отека, дистрофические изменения волокнистых структур и клеточных элементов подэндотелиального слоя, продуктивные изменения) развиваются в связи с наличием в ней липидов, т.е. являются вторичными.

Первоначально ведущая роль в повышении уровня липидов, особенно холестерина, в крови приписывалась алиментарному фактору (избыточному питанию), что дало название и соответствующей теории возникновения атеросклероза – *алиментарной*. Однако очень скоро ее пришлось дополнить, так как стало очевидным, что не все случаи атеросклероза можно поставить в причинную связь с алиментарной гиперхолестеринемией. Согласно *комбинационной* теории Н.Н.Аничкова, в развитии атеросклероза, кроме алиментарного фактора, имеют значение эндогенные нарушения липидного обмена и его регуляции, механическое влияние на стенку сосуда, изменения 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 инициального фактора. Другие либо обеспечивают увеличенное поступление холестерина в стенку сосуда, либо уменьшают его экскрецию из нее через лимфатические сосуды.

В крови холестерин содержится в составе хиломикронов (мелкодисперсных частиц, не растворенных в плазме) и липопротеинов – надмолекулярных гетерогенных комплексов триглицеридов, эфиров холестерина (ядро), фосфолипидов, холестерина и специфических белков (апопротеиды: АПО А, В, С, Е), образующих поверхностный слой. Существуют определенные отличия липопротеинов по размерам, соотношению ядра и оболочки, качественному составу и атерогенности.

Выделены 4 основные фракции липопротеинов плазмы крови в зависимости от плотности и электрофоретической подвижности.

Обращает на себя внимание высокое содержание белка и низкое – липидов во фракции липопротеинов высокой плотности (ЛПВП – α-липопротеины) и, наоборот, низкое содержание белка и высокое – липидов во фракциях хиломикронов, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП – пре-β-липопротеины) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП – β-липопротеины).

Таким образом, липопротеины плазмы крови осуществляют доставку синтезированных и полученных с пищей холестерина и триглицеридов к местам их использования и депонирования.

ЛПВП оказывают антиатерогенное действие путем обратного транспорта холестерина из клеток, в том числе из сосудов, к печени с последующим выведением из организма в форме желчных кислот. Остальные фракции липопротеинов (особенно ЛПНП) являются атерогенными, обусловливая избыточное накопление холестерина в стенке сосудов.

В таблице 5 приведена классификация первичных (генетически обусловленных) и вторичных (приобретенных) гиперлипопротеинемий с той или иной степенью выраженности атерогенного действия. Как следует из таблицы, в развитии атероматозных изменений сосудов

Таблица 2

Характеристика и классификация первичных и вторичных гиперлипопротеинемий (по Фредриксону и др., 1967)

Тип гиперлипопротеинемии	Распространенность	Содержание холестерина в плазме	Содержание триглицеридов в плазме	Этиология	Механизм *гиперлипидемии*	Опасность атеросклероза
I – гиперхиломикронемия	Редко	Нормальное или несколько повышено	Резко повышено	Врожденный дефицит липопротеинлипазы (*рецессивный* тип наследования); врожденное увеличение синтеза ингибитора липопротеинлипазы; *дефицит апопротеина* С-II; чрезмерное потребление пищевых жиров, системная красная волчанка	Недостаточность липопротеинлипазы плазмы	Несколько повышена
IIA – гипербеталипопротеинемия	Часто	Повышено	*Нормально*	*Генетическая аномалия* репепторов для ЛПНП (передается по доминантному типу); употребление пищи с большим содержанием холестерина; гипотиреоз; нефротический синдром; синдром Кушинга; механическая желтуха	Снижен катаболизм ЛПНП; увеличена секреция и образование ЛПНП и ЛПОНП	Значительно повышена
IIБ – гипербета- и пребеталипопротеинемия	Часто	«	Несколько повышено			
III – дисбеталипопротеинемия	*Редко*	Повышено	Повышено	Генетическая аномалия апопротеинов; употребление пищи с большой энергетической ценностью и высоким содержанием холестерина; гипотиреоз; кетоацидоз	Иммуноглобулины *образуют* иммунные комплексы с ЛПОНП, нарушая их расщепление; понижена активность липопротеинлипазы; увеличена секреция ЛПОНП « «	Значительно *повышена*
IV – гиперпребеталипопротеиндемия	Часто	Несколько повышено	«	Генетическая аномалия метаболизма (наследуется доминантно); употребление *пищи с большим содержанием* углеводов и животных жиров; употребление алкоголя; ожирение, гепатит; *сахарный диабет*; уремия; подагра; голодание		Повышена
V – *гиперпребеталипопротеинемия и гиперхиломикронемия*	Довольно распространена	Несколько повышено или нормально	Значительно повышено	Генетическая аномалия метаболизма; семейная гипертриглицеридемия; дефицит апопротеина С-II, чрезмерное потребление жиров и простых сахаров; употребление алкоголя; гипотиреоз и др.		Несколько *повышена*

основную роль играют ЛПНП и ЛПОНП, их повышенная концентрация в крови, избыточное поступление в интиму сосудов.

Избыточный транспорт ЛПНП и ЛПОНП в сосудистую стенку предшествует повреждению эндотелия.

В соответствии с концепцией американских исследователей И.Голдстайна и М.Брауна, ЛПНП и ЛПОНП в клетки поступают путем взаимодействия со специфическими рецепторами (АПО В Е-рецепторы-гликопротеиды), после чего происходит их эндоцитозный захват и слияние с лизосомами. При этом ЛПНП расщепляются на белки и эфиры холестерина. Белки расщепляются на свободные аминокислоты, которые покидают клетку. Эфиры холестерина подвергаются гидролизу с образованием свободного холестерина, который поступает из лизосом в цитоплазму с последующим использованием для тех или иных целей (образование мембран, синтез стероидных гормонов и т.д.). Важно, что этот холестерин угнетает его синтез из эндогенных источников, при избытке – образует «запасы» в форме эфиров холестерина и жирных кислот, но, самое главное, по механизму обратной связи угнетает синтез новых рецепторов для атерогенных липопротеинов и их дальнейшее поступление в клетку. Наряду с регулируемым рецепторопосредованным механизмом транспорта ЛП, обеспечивающим внутренние потребности клеток в холестерине, описан межэндотелиальный транспорт, а также так называемый нерегулируемый эндоцитоз, который представляет собой трансцеллюлярный, в том числе трансэндотелиальный везикулярный транспорт ЛПНП и ЛПОНП с последующим эндоцитозом (в интиму артерий – из эндотелия, макрофагов, гладкомышечных клеток).

С учетом изложенных представлений *механизм начального этапа атеросклероза*, характеризующегося избыточным накоплением липидов в интиме артерий, может быть обусловлен:

1. Генетической аномалией рецепторопосредованного эндоцитоза ЛПНП (отсутствие рецепторов – менее 2% от нормы, уменьшение их числа – 2–30% от нормы). Наличие таких дефектов обнаружено при семейной гиперхолестеринемии (гипербеталипопротеинемия II А типа) у гомо- и гетерозигот. Выведена линия кроликов (Ватанабе) с наследственным дефектом рецепторов к ЛПНП.

2. Перегрузкой рецепторопосредованного эндоцитоза при алиментарной гиперхолестеринемии. И в том, и в другом случае наступает резкое усиление нерегулируемого эндоцитозного захвата частиц ЛП эндотелиальными клетками, макрофагами и гладкомышечными клетками стенки сосудов вследствие выраженной гиперхолестеринемии.

3. Замедлением удаления атерогенных липопротеинов из стенки сосудов через лимфатическую систему в связи с гиперплазией, гипертензией, воспалительными изменениями.

Существенный дополнительный момент – различные превращения (модификации) липопротеинов в крови и сосудистой стенке

Речь идет об образовании в условиях гиперхолестеринемии аутоиммунных комплексов ЛП — IgG в крови, растворимых и нерастворимых комплексов ЛП с гликозаминогликанами, фибронектином, коллагеном и эластином в сосудистой стенке (А.Н.Климов, В.А.Нагорнев).

По сравнению с нативными ЛП захват модифицированных ЛП клетками интимы, в первую очередь макрофагами (с помощью нерегулируемых холестерином рецепторов), резко возрастает. Это, как полагают, является причиной превращения макрофагов в так называемые пенистые клетки, которые составляют морфологическую основу *стадии липидных пятен* и при дальнейшем прогрессировании — *атером*. Миграция кровяных макрофагов в интиму обеспечивается с помощью моноцитарного хемотаксического фактора, образующегося под действием ЛП и интерлейкина-1, который выделяется из самих моноцитов.

На заключительном этапе формируются *фиброзные бляшки* как ответ гладкомышечных клеток, фибробластов и макрофагов на повреждение, стимулируемый факторами роста тромбоцитов, эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток, а также стадия осложненных поражений — *кальцификация, тромбообразование* и др. (рис. 19.13).

Приведенные выше концепции патогенеза атеросклероза имеют свои сильные и слабые стороны. Наиболее ценным достоинством

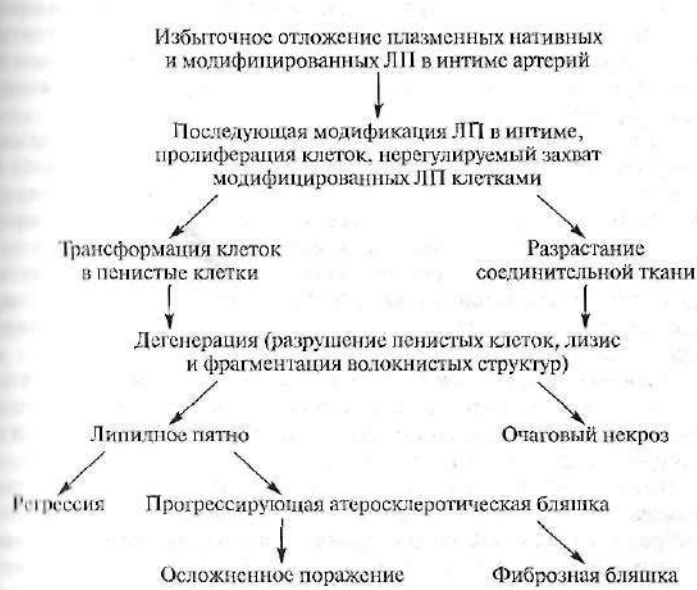


Рис. 19.13. Патогенез атеросклероза (по В.А.Нагорневу, А.Д.Денисенко, 1989).

концепции общих метаболических нарушений в организме и первичного липоидоза артериальной стенки является наличие экспериментальной холестериновой модели. Концепция первичного значения местных изменений в артериальной стенке, несмотря на то что была высказана более 100 лет назад, пока не имеет убедительной экспериментальной модели.

Как видно из изложенного, в целом они могут дополнять друг друга.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В СОСУДАХ РЕЗИСТИВНОГО ТИПА

Как указывалось выше, задачей резистивных сосудов является поддержание на определенном уровне артериального давления. Отсюда следует, что патология резистивных сосудов проявляется прежде всего значительными отклонениями от нормы уровня артериального давления. Соответствующие патологические состояния называют *гипер-* и *гипотензией*. В первом случае уровни систолического и диастолического давления превышают соответственно 160 и 95 мм рт.ст. Во втором – уровень артериального давления меньше 100/60 мм рт.ст. Уровень давления от 140/90 до 159/94 мм рт.ст. считается «опасной зоной» (пограничная гипертензия).

Артериальная гипертензия – стойкое повышение артериального давления. По происхождению различают артериальную гипертензию первичную и вторичную. Вторичное повышение артериального давления является лишь симптомом (симптоматическая гипертензия), следствием какого-нибудь другого заболевания (гломерулонефрит, сужение дуги аорты, аденома гипофиза или коркового вещества надпочечников и т.д.).

Первичную гипертензию до сих пор называют эссенциальной гипертензией, что указывает на невыясненность ее происхождения. Гипертоническая болезнь является одним из вариантов первичной артериальной гипертензии. При первичной гипертензии повышение артериального давления является основным проявлением болезни.

На долю первичной гипертензии приходится 80% всех случаев артериальной гипертензии. Остальные 20% составляют вторичную артериальную гипертензию, из них 14% связаны с заболеваниями паренхимы почек или ее сосудов.

Экспериментальные модели. В эксперименте на животных стойкого повышения артериального давления можно добиться, последовательно влияя на различные звенья системы нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса.

Выраженное и длительное повышение артериального давления развивается при одно- и двусторонней ишемии головного мозга, которая наступает после перевязки питающих мозг артерий (позвоночных, сонных артерий или ее ветвей). Это *центрально-ишемическая гипертензия*, обусловленная нарушением функционального состояния корковых и подкорковых центров регуляции сосудистого тонуса.

Аналогичного эффекта можно добиться путем введения в мозжечково-мозговую (большую) цистерну мозга животных каолина, частицы которого блокируют пути оттока лимфы по периневральным и периваскулярным лимфатическим путям. С одной стороны, возникает повышение внутричерепного давления, с другой – некоторая степень ишемии. Вероятно, и то, и другое имеет значение в возникновении данного типа артериальной гипертензии.

У высокоорганизованных животных (собаки, обезьяны) удалось получить гипертензию путем *«ошибки»*, т.е. столкновения процессов торможения и возбуждения (воздействие дифференцировочного раздражителя вслед за положительным без обычного между ними интервала, столкновение пищевого и оборонительного рефлексов). *Развивающаяся гипертензия является следствием невроза.* Возникновение артериальной гипертензии возможно при психоэмоциональном стрессе, в условиях зоосоциального конфликта.

Вторая группа моделей основана на повреждении депрессорных систем.

Гейманс в 1931–1937 гг. и Н.Н.Горев в 1939 г. получили *рефлексогенную гипертензию*, или «гипертонию расторможения», после двусторонней перерезки у кроликов и собак депрессорных нервов и синусных ветвей языкоглоточного нерва. Механизм ее возникновения связан со снижением тормозящей («сдерживающей») импульсации с рефлексогенных зон области дуги аорты и сонной пазухи. Разрушение ядра солитарного тракта с помощью электролитического воздействия дает такой же результат. К депрессорным факторам относятся *простагландины A, E_{1-2}, I_2*. Естественно, что подавление их синтеза (индометацином) сопровождается повышением артериального давления.

Почечные модели. В 1934 г. Гольдблатт воспроизвел хроническую гипертензию путем частичного сужения просвета обеих почечных артерий (*реноваскулярная гипертензия*). Эта модель гипертензии имеет ряд особенностей: во-первых, она удается лишь при частичном сужении просвета почечных артерий; во-вторых, ее можно воспроизвести только при ограничении поступления крови в обе почки. Одностороннее нарушение почечного кровообращения приводит, как правило, к преходящему повышению давления. Однако, если при этом удалить вторую (нормальную) почку, развивается стойкое *повышение артериального давления.*

Наконец, длительную гипертензию можно получить удалением обеих почек (*реноприв*ная *гипертензия*), переведя животных на гемодиализ или перитонеальный диализ для предотвращения уремии.

Прессорным действием на сосуды обладают гормон мозгового вещества надпочечников – *адреналин* и вырабатываемый особыми нейронами гипоталамуса – *вазопрессин*. Если эти гормоны вводить в организм длительно, а главное, регулярно, у подопытных животных развивается гипертензия. Ее развитие связывают главным образом с прямым влиянием адреналина и вазопрессина на мышечные

элементы артериальных сосудов. Кроме того, определенное значение при этом имеет стимуляция ими симпатической части вегетативной нервной системы с выделением норадреналина из окончаний симпатических нервов.

В эксперименте на животных доказана также роль гормонов коркового вещества надпочечников в развитии артериальной гипертензии (Селье, 1943). Особое значение при этом имеют минералокортикоиды — *дезоксикортикостерон* и *альдостерон*. Хроническое введение их в умеренных дозах чувствительным животным (крысам, собакам, кроликам) с одновременным назначением им вместо питьевой воды раствора натрия хлорида приводит к значительному гипертензивному эффекту. Исключение натрия хлорида из воды и пищи приводит к тому, что артериальное давление в ответ на введение дезоксикортикостерона или альдостерона не повышается. Считают, что непосредственной причиной гипертензии является увеличение содержания натрия в стенке сосудов. Введение хлорида натрия не только способствует развитию минералкортикоидной гипертензии, но и в состоянии вызвать ее без каких-либо дополнительных воздействий (солевая гипертензия). Важно отметить, что у $^2/_3$ животных (крыс) после отмены солевой диеты гипертензия оставалась. Существует прямая зависимость между уровнем артериального давления и суточной дозой натрия хлорида, длительностью его приема, возрастом животных (молодые животные более склонны к развитию солевой гипертензии) и наследственным предрасположением. Выведены линии крыс, предрасположенные или резистентные к развитию солевой гипертензии. У чувствительных линий животных имеются генетические дефекты или функции почек, или синтеза стероидов, что приводит к задержке натрия в организме. Другие варианты *генетически обусловленной артериальной гипертензии* основаны на предрасположенности определенных линий животных (крысы) к частым инсультам (до 80%), артериолипидозу сосудов мозга, на наличии наследственных дефектов синтеза простагландинов (дефицит простагландин-15-гидроксидегидрогеназы), на гиперчувствительности α-адренергических структур гладких мышц сосудов к катехоламинам.

Этиология. Причины первичной гипертензии, возможно, различны и многие из них до сих пор окончательно не установлены. Однако не подлежит сомнению, что определенное значение в возникновении гипертензии имеет *перенапряжение высшей нервной деятельности* под влиянием эмоциональных воздействий. Об этом свидетельствуют частые случаи развития первичной гипертензии у людей, переживших ленинградскую блокаду, а также у людей «стрессовых» профессий. Особое значение при этом имеют отрицательные эмоции, в частности эмоции, не отреагированные в двигательном акте, когда вся сила их патогенного воздействия обрушивается на систему кровообращения. На этом основании Г.Ф.Ланг назвал гипертоническую болезнь «болезнью неотреагированных эмоций».

Гипертоническая болезнь – это «болезнь осени жизни человека, которая лишает его возможности дожить до зимы» (А.А.Богомолец). Тем самым подчеркивается *роль возраста* в происхождении гипертонической болезни. Однако и в молодом возрасте первичная гипертензия встречается не так редко. Важно при этом отметить, что до 40 лет мужчины болеют чаще, чем женщины, а после 40 соотношение приобретает противоположный характер.

Определенную роль в возникновении первичной гипертензии играет *наследственный фактор*. В отдельных семьях заболевание встречается в несколько раз чаще, чем у остального населения. О влиянии генетических факторов свидетельствует и большая конкордантность по гипертонической болезни у однояйцовых близнецов, а также существование линий крыс, предрасположенных или резистентных к некоторым формам гипертензии.

В последнее время в связи с проведенными в некоторых странах и среди народностей (Япония, Китай, негритянское население Багамских островов, некоторые районы Закарпатской области) эпидемиологическими наблюдениями установлена тесная связь между уровнем артериального давления и количеством потребляемой соли. Считают, что длительное потребление более 5 г соли в день способствует развитию первичной гипертензии у людей, имеющих наследственное предрасположение к ней. Успешное экспериментальное моделирование «солевой гипертензии» подтверждает значение *избыточного потребления соли*. С приведенными наблюдениями хорошо согласуются клинические данные о благоприятном терапевтическом эффекте низкосолевой диеты при некоторых формах первичной гипертензии.

Таким образом, в настоящее время установлено несколько этиологических факторов гипертензии. Неясно только, какой из них является причиной, а какой играет роль условия в возникновении болезни.

Патогенез. Согласно уравнению Пуазейля P=QR, давление жидкости в системе трубок (P) определяется величиной их наполнения (Q) и сопротивлением *току жидкости* (R). Применительно к системе артериальных сосудов это должно означать, что давление в них определяется в основном двумя факторами: *величиной минутного объема крови сердца* [*количеством крови*, выбрасываемым левым желудочком за 1 мин – (Q)] и сопротивлением, которое *кровоток встречает в сосудах* (R). *В свою очередь, величина минутного объема крови* сердца (Q) определяется массой циркулирующей крови (в норме 4–5 л), систолическим выбросом сердца (в норме 70 мл), частотой сердечных сокращений (в норме 70/мин), венозным возвратом крови к сердцу, а *периферическое сопротивление кровотоку* (R) зависит от диаметра сосудов (пассивные и активные изменения), вязкости крови, ее трения о стенки, наличия вихревых движений.

В зависимости от того, увеличение какого из приведенных двух параметров (Q или R) определяет повышение артериального давления,

различают следующие гемодинамические варианты артериальной гипертензии.

I. Гиперкинетический тип – увеличенный минутный объем крови сердца (Q), неизмененное или слегка пониженное периферическое сопротивление кровотоку (R).

II. Эукинетический тип – связан с увеличением как Q, так и R.

III. Гипокинетический тип – величина Q не изменена или несколько уменьшена, зато резко увеличено R.

В сущности гипокинетический тип артериальной гипертензии соответствует понятию «гипертоническая болезнь» (Г.Ф.Ланг, А.Л.Мясников). Что касается других гемодинамических вариантов артериальной гипертензии, то полагают, что увеличение сердечного выброса имеет место на ранних стадиях заболевания, после чего гиперкинетический вариант переходит в эукинетический и гипокинетический.

Основные механизмы, определяющие становление гиперкинетического типа (или фазы) повышения артериального давления, сводятся или к усилению положительного хроно- и инотропного эффекта вследствие усиления нейрогуморальных влияний на сердце (активация β-адренорецепторов), или к повышению венозного возврата крови к сердцу из-за веноконстрикции (α-адренорецепторный механизм) с перераспределением кровотока из периферии в крупные венозные коллекторы.

Таким образом, представляется, что стресс, как один из основных этиологических факторов первичной артериальной гипертензии, вызывает активацию гипофизарно-надпочечниковой и симпатоадреналовой системы с последующим включением ренин-ангиотензин-альдостеронового прессорного механизма. Это приводит к увеличению минутного объема крови сердца при неизменной или слегка сниженной величине общего периферического сопротивления. На втором этапе патогенеза увеличение кровяного давления и местного кровотока приводит согласно закону Остроумова–Бейлисса к увеличению сосудистого тонуса и генерализованному спазму артериол, направленному на приведение в соответствие местного кровотока и потребности в нем тканей.

В последующем длительное повышение сосудистого тонуса приводит к гипертрофии сосудистых гладких мышц, что в еще большей степени увеличивает общее периферическое сопротивление сосудов и выраженность артериальной гипертензии. Этому способствуют и увеличение содержания Na^+ и воды в гладких мышцах, повышение их чувствительности в этих условиях к различным прессорным агентам.

Следует думать, что первичная (эссенциальная) артериальная гипертензия ни по этиологии, ни по патогенезу не является единым заболеванием. В каждом конкретном случае ее характер определяется характером и степенью нарушения прессорных и депрессорных механизмов, участием нервного, почечного и гормонального факторов в возникновении подобных нарушений.

Нервный фактор. В наиболее последовательной форме роль нейрогенного фактора в патогенезе гипертонической болезни представлена в концепции Г.Ф.Ланга и А.Л.Мясникова. Они считали, что «нервное перенапряжение, которое составляет этиологическую сущность гипертонической болезни, реализуется именно в расстройстве трофики определенных мозговых центров управления артериальным давлением» (Мясников А.Л., 1965), прежде всего тех структурных образований коры большого мозга (передний полюс лобной доли, глазничные извилины, двигательная зона коры, передний полюс височной доли, крестовидная извилина гиппокампа, миндалевидное тело), раздражение которых, как это показали эксперименты на животных, вызывает повышение артериального давления.

Нарушение корковой динамики, изменение соотношения между процессами возбуждения и торможения структур коры большого мозга приводят к истощению их функций, к развитию, наряду с различного рода невротическими расстройствами и нарушениями высшей нервной деятельности, длительного патологического повышения артериального давления. Непосредственный механизм повышения артериального давления связан с «буйством» подкорки, устойчивым возбуждением вегетативных центров гипоталамуса, в первую очередь сосудодвигательного центра. Различные дополнительные влияния усиливают *очаг патологической доминанты* в области сосудодвигательного центра, тормозя по принципу отрицательной индукции функции других центров.

Вазомоторные импульсы, зарождающиеся в гипоталамусе – высшем интеграторе вегетативных функций, достигают ядер продолговатого мозга, затем по симпатическим нервным путям – сосудов, вызывая усиление вазомоторного компонента сосудистого тонуса. Это осуществляется посредством норадреналина – нервного медиатора, который, активируя α-адренергические рецепторы артериол, повышает их сопротивление кровотоку, не оказывая существенного прямого влияния на миокард.

Частично гипертензивный эффект может быть обусловлен и возбуждением мозгового вещества надпочечников под влиянием симпатической части вегетативной системы с поступлением в кровь избытка *адреналина* и *норадреналина*. Для развития гипертензии в последнем случае необходимо, однако, чтобы α-адренергическое действие адреналина и норадреналина суммарно превышало β-адренергическое действие адреналина, направленное на снижение тонуса мышечных структур артериол. Иными словами, сосудосуживающий эффект норадреналина, связанный с возбуждением α-адренорецепторов резистивных сосудов, и увеличение сердечного выброса, обусловленное возбуждением β-адренорецепторов сердца под действием адреналина, в сумме должны перекрывать β-адренергическое сосудорасширяющее действие последнего.

Клинический опыт, однако, показал, что подобная ситуация складывается лишь в 15–25% случаев гипертонической болезни. У остальных больных отсутствуют прямые признаки усиления активности симпатоадреналовой системы, что заставляет предположить существование других механизмов повышения сосудистого тонуса. В частности, допускают, что в результате длительных центрогенных спазмов артериол в дальнейшем развиваются вторичные патологические изменения сосудов (в основном почечных), которые включают в патогенез ренин-ангиотензиновую систему по принципу порочного круга.

В тесной связи с деятельностью центральных механизмов регуляции сосудистого тонуса находится функционирование периферических барорецепторов сонной пазухи и дуги аорты. Их выключение, как это вытекает из опытов Гейманса, сопровождается выраженной и длительной прессорной реакцией. С этим фактом хорошо согласуется наблюдение П.К.Анохина, сущность которого заключается в том, что при гипертензии (например, почечной) с течением времени снижается чувствительность барорецепторов сонной пазухи.

Кроме того, установлено, что устранение тормозящего влияния барорецепторов на сосудодвигательный центр, а также на сетчатое образование мозгового ствола и гипоталамуса вызывает четырехкратное увеличение секреции катехоламинов мозговым веществом надпочечников и значительное усиление секреции альдостерона корковым веществом. Последнее свидетельствует о принципиальной возможности изменений и миогенного компонента сосудистого тонуса при гипертензии нейрогенного происхождения. Однако они, как и изменения со стороны почек, имеют скорее вторичный генез, так как всегда следуют за повышением артериального давления, а не наоборот.

Почечный фактор. Как было отмечено выше, опыты Гольдблатта показали, что нарушение почечного кровообращения сопровождается артериальной гипертензией. Доказано также, что при гипертонической болезни у человека изменения со стороны почек также могут играть определенную роль в прогрессировании заболевания.

В настоящее время известно, что почка может способствовать как повышению, так и понижению артериального давления.

Первое наступает при стимуляции функции юкстагломерулярного (околоклубочкового) аппарата почек. В его клетках при этом образуется ренин-протеолитический фермент, субстратом для которого служит α_2-глобулин плазмы крови – ангиотензиноген. Секреция ренина зависит от степени растяжения приносящих сосудов клубочков. Понятно, что нарушение кровообращения в почках (ишемия, снижение пульсового и среднего артериального давления) стимулирует этот процесс. Увеличение выработки ренина сопровождается увеличением в крови концентрации ангиотензина I – продукта ферментативной реакции ангиотензиноген – ренин. Этот полипептид (декапептид) под действием конвертирующего фермента крови превращается в *ангиотензин II* (октапептид). Последний в от-

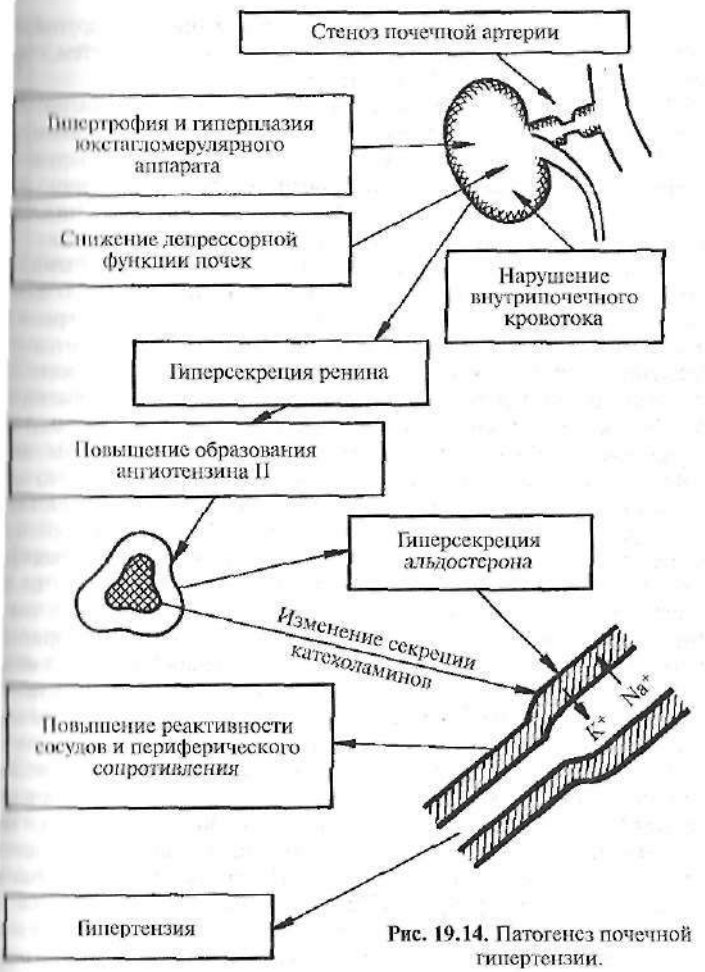


Рис. 19.14. Патогенез почечной гипертензии.

ние от ангиотензина I обладает прямым влиянием на стенку пре-ущественно прекапиллярных сосудов. Частично сосудосуживаю-ий эффект ангиотензина II опосредуется также симпатической ча-ью вегетативной нервной системы (усиление функции), корковым ществом надпочечников (увеличение секреции альдостерона) почек (усиление реабсорбции ионов натрия). Это вещество являет-наиболее мощным из всех известных в настоящее время прессор-х агентов (рис. 19.14).

В крови и тканях (главным образом в почках) под действием фер-та ангиотензиназы ангиотензин II быстро разрушается.

Здоровая почка (при нарушении кровообращения в другой почке) образует повышенное количество ангиотензиназы, тем самым предотвращая развитие стойкой гипертензии.

При нарушении гемодинамики в обеих почках их ангиотензиназная активность резко снижается, что способствует стойкому повышению артериального давления. Следовательно, при нарушении кровообращения в почках артериальная гипертензия частично обусловлена ренин-ангиотензиновой системой, частично – снижением выработки специфических и неспецифических ангиотензиназ.

Однако повышенная секреция ренина ишемизированными почками и повышенное количество ангиотензина в крови наблюдаются лишь в первые дни после сужения почечных артерий, в то время как гипертензия удерживается на высоком уровне в течение длительного времени. Этот факт, а также появление стойкой гипертензии после удаления обеих почек привели к предположению (Гроллмен), что хроническая гипертензия может быть обусловлена отсутствием (разрушением) какой-то *депрессорной функции почек* (ренопривная гипертензия) или (и) действием каких-то внепочечных веществ. Это предположение полностью подтвердилось. В настоящее время считается общепризнанным, что нормальные почки обладают способностью контролировать действие как почечных, так и экстраренальных прессорных веществ (вазопрессин, катехоламины, альдостерон), т.е. антипрессорной (противогипертензивной) функцией. Считают, что эта функция осуществляется с помощью веществ липидной природы: фосфолипидного ингибитора ренина, нейтральных жиров из мозгового вещества почек и простагландинов типа А и Е. Следовательно, выключение этой функции почек также ведет к преобладанию вазопрессорных механизмов и, таким образом, к гипертензии.

Особый интерес представляют простагландины – производные полиненасыщенных жирных кислот. Местом их образования в почке, по-видимому, служат интерстициальные звездчатые клетки мозгового вещества. Контроль за секрецией простагландинов осуществляется с помощью ангиотензина II. Повышенное количество его в плазме крови стимулирует образование простагландинов.

Простагландины типа Е вызывают гипотензивный эффект при нормальном уровне артериального давления. Простагландины типа А не вызывают понижения давления у здоровых животных или людей, но предотвращают развитие почечной гипертензии Гольдблатта и ренопривной гипертензии у животных или снижают повышенное артериальное давление у человека (рис. 19.15). Помимо расширяющего действия на артериолы, простагландины вызывают усиленное выделение натрия с мочой, что также предотвращает развитие гипертензии. Аналогичным действием обладает и *почечная калликреин-кининовая система*.

Приведенные данные убедительно свидетельствуют о важной патогенетической роли почечного фактора в развитии и стабилизации гипертензии.

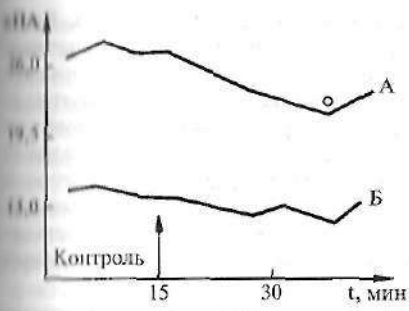


Рис. 19.15. Действие внутривенного введения простагландина А на артериальное давление в норме (Б) и при эссенциальной гипертензии (А). Стрелка указывает момент введения (по Вестура, 1982).

Следует, однако, отметить, что первичная гипертензия с точки зрения участия почечного прессорного фактора не является однородным понятием. В зависимости от уровня ренина в плазме крови различают по крайней мере три вида гипертензии: гиперренинемическую – на ее долю приходится 25–30% случаев гипертонической болезни, *норморенинемическую – 55–60% и гипоренинемическую* – 10–20% случаев.

Гормональный фактор. Эндокринные железы участвуют в регуляции артериального давления в норме, нарушение их функции является важным звеном патогенеза гипертензии. Наибольшее значение в этом плане имеют *надпочечники*. Как уже было сказано, в эксперименте гипертензию можно получить введением альдостерона и дезоксикортикостерона, особенно сочетая с нагрузкой натрия хлоридом. Альдостероновый механизм принимает участие в поддержании повышенного артериального давления и у человека.

Считают, что основные изменения в организме, вызываемые *дезоксикортикостероном* и *альдостероном*, связаны с их влиянием на обмен натрия. Под действием этих гормонов происходит задержка ионов натрия в организме в результате его усиленной реабсорбции *из первичной мочи на всем протяжении канальцев, но особенно в их* дистальной части. Следствием задержки солей натрия в организме является их накопление в мышечных элементах артерий. При этом в связи с одновременной задержкой воды развивается гиперволемия, а также отек эндотелия и частичное сужение просвета сосудов. Кроме того, в результате повышенной концентрации ионов натрия и кальция в сосудистой стенке увеличивается ее чувствительность к различным прессорным влияниям – нервным и гуморальным (катехоламины, вазопрессин, ангиотензин II). В физиологических условиях антагонистом альдостерона и ангиотензина II является *натрийуретический предсердный гормон*. Это полипептид, состоящий из 28 аминокислот, синтезирующийся преимущественно в предсердиях, в меньших количествах – в желудочках сердца. Его антигипертензивное действие обусловлено прежде всего способностью усиливать *натрийурез и диурез (угнетается реабсорбция натрия и воды*

в канальцах почек, усиливается клубочковая фильтрация). Кроме того, он угнетает выработку альдостерона и, наконец, обеспечивает выраженный сосудорасширяющий эффект за счет торможения входа кальция в гладкомышечные клетки и выброса Ca^{2+} из внутриклеточных депо. Следовательно, высокий уровень как миогенного компонента сосудистого тонуса, так и вазомоторного достигается в условиях, когда баланс альдостерона и ангиотензина II, с одной стороны, и натрийуретического предсердного гормона, с другой, смещается в пользу первых. Такой дисбаланс возникает уже на ранних стадиях артериальной гипертензии и является важным фактором ее стабилизации.

Стойкая гипертензия некоторое время может не сопровождаться выраженной клинической симптоматикой. Клинический опыт, однако, показывает, что при длительном течении гипертензия осложняется первоначально недостаточностью местного кровообращения, а в дальнейшем и недостаточностью соответствующих органов и даже систем. Наиболее частыми клиническими формами осложненной первичной гипертензии являются недостаточность мозгового кровообращения, включая инсульт, гипертрофия миокарда с последующей недостаточностью кровообращения, недостаточность почечного кровообращения и недостаточность почек (синдром первично сморщенной почки).

Легочная гипертензия характеризуется повышением легочного артериального давления сверх 25 мм рт.ст., служит причиной развития так называемого легочного сердца (cor pulmonale) и недостаточности кровообращения по правожелудочковому типу.

По своему происхождению может быть первичной и вторичной.

Возникновение вторичной легочной гипертензии связывают с заболеваниями, первично поражающими воздухоносные пути и альвеолы (хронический бронхит, бронхиальная астма, хроническая пневмония, эмфизема легких, фиброз легких), первично нарушающими подвижность грудной клетки (кифосколиоз, фиброз плевры, хроническая нервно-мышечная слабость, например, при миастении, полиомиелите), а также заболеваниями, первично поражающими легочные сосуды (узелковый периартериит, тромбоз мелких кровеносных сосудов, эмболия легочной артерии и др.) и сердце (митральный стеноз, дефект межжелудочковой перегородки).

Более редко встречающаяся первичная легочная гипертензия не имеет каких-либо известных причин, развивается при отсутствии заболеваний легких и сердца (легочная гипертензия неизвестной этиологии). В некоторых случаях первичная легочная гипертензия является врожденной.

Ведущим механизмом развития первичной легочной гипертензии является снижение pO_2 в альвеолярном воздухе. В высокогорных условиях влияние этого фактора, естественно, выражено сильнее.

Низкое парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе оказывает непосредственное влияние на гладкомышечные

элементы легочных сосудов (артерий), обусловливая стойкое повышение их тонуса. Один из возможных механизмов такого прямого влияния – потеря кальция и поглощение натрия сосудистой стенкой, деполяризация мембран и снижение порога возбудимости.

Вазопрессорный эффект гипоксии усиливается при развитии ацидоза и физической нагрузке. С другой стороны, водородным ионам, вазоактивным аминам (гистамин, серотонин), метаболитам, образующимся при гипоксии непосредственно в мышечных клетках легочных сосудов, а также поступающим в них из периферических органов и тканей, приписывают роль посредников прессорного эффекта гипоксии на легочные сосуды (Хомазюк А.И., 1978).

Алкалоз ослабляет вазопрессорный эффект гипоксии. Сосудорасширяющее действие на легочные артерии оказывают аденозин, АМФ, ацетилхолин. Действие брадикинина вариабельно.

Полагают, что нейрогенные механизмы играют меньшую роль в развитии первичной легочной гипертензии в ответ на гипоксию *или возникающей по какой-либо другой (неизвестной) причине.* Это обусловлено тем, что к мелким легочным артериям мышечного типа подходит мало нервов (или их нет вообще), кроме того, нервы, как правило, оканчиваются не в медии, а в адвентиции. Раздражение нервов сопровождается повышением упругости стенок крупных легочных артерий, но не повышением сопротивления кровотока в области легочных артерий мышечного типа. Сужение легочных сосудов при гипоксии имеет место и в условиях денервации легких.

Дискутируется вопрос относительно возможности развития первичной легочной гипертензии у отдельных лиц в связи с развитием тромбоэмболического синдрома, нарушением способности легких поглощать вазоактивные вещества (простагландины, серотонин, гистамин, норадреналин и др.), *а также в связи с индивидуальной* повышенной реактивностью сократительных элементов легочных сосудов на гипоксию или другие вазоактивные факторы.

Артериальная гипотензия. В отличие от гипертензии артериальная гипотензия представляет собой стойкое понижение артериального давления, обусловленное преимущественно понижением тонуса резистивных сосудов. Наблюдается она чаще у лиц астенической конституции, характеризуется понижением физического развития и питания, общей адинамией, быстрой утомляемостью, тахикардией, одышкой, головокружением, головной болью, обмороками.

В настоящее время выделяют артериальную гипотензию физиологическую (не сопровождается болезненными симптомами) и патологическую (с характерным симптомокомплексом). Последняя бывает острой и хронической. Хроническая артериальная гипотензия подразделяется на симптоматическую (вторичную) и нейроциркуляторную дистонию гипотензивного типа (первичную гипотензию).

Патогенетически, учитывая, что уровень артериального давления определяется величиной сердечного выброса, количеством циркулирующей крови и тонусом резистивных сосудов, возможны три

гемодинамические формы артериальной гипотензии: связанная с недостаточностью сократительной функции сердца; вызванная уменьшением количества циркулирующей крови и возникающая вследствие понижения тонуса резистивных сосудов.

Симптоматическая хроническая артериальная гипотензия (вторичная) является следствием ряда общих соматических острых и хронических заболеваний: сердца (пороки, миокардит, инфаркт миокарда); головного мозга (комоция), легких (крупозная пневмония), печени (гепатит, механическая желтуха), крови (анемия), эндокринных желез, а также экзогенных и эндогенных интоксикаций.

Что касается происхождения нейроциркуляторной (первичной) артериальной гипотензии, то по аналогии с гипертонической болезнью считают, что основным этиологическим и патогенетическим фактором первичной артериальной гипотензии также является перенапряжение основных процессов коры большого мозга (возбуждения и торможения). Однако в отличие от первичной гипертензии наблюдается превалирование торможения и распространение его на подкорковые вегетативные образования, в частности на сосудодвигательный центр.

Ослабление вследствие этого эффективных сосудосуживающих влияний на фоне свойственного астеническому типу конституции преобладания холинергических влияний над адренергическими является непосредственной причиной снижения тонуса резистивных сосудов, периферического сопротивления и артериального давления.

Патологические изменения в сосудах обмена рассмотрены в главе «Нарушения микроциркуляции».

ШОК

Шок (от англ. shock – удар, сотрясение) представляет собой тяжелый патологический процесс, сопровождающийся истощением жизненно важных функций организма и приводящий его на грань жизни и смерти вследствие критического уменьшения капиллярного кровообращения в пораженных органах.

В соответствии с современными представлениями об основных этиологических факторах и механизмах шока выделяют следующие его формы:

1. *Первичный гиповолемический шок*. Возникновение гиповолемического шока связано с наружной или внутренней кровопотерей (травма, в том числе операционная, повреждение органов и тканей патологическим процессом, нарушение свертывания крови); потерей плазмы (ожоги, размозжение тканей); потерей жидкости и электролитов (кишечная непроходимость, панкреатит, перитонит, энтероколит, перегревание); перераспределением крови в сосудистом русле (тромбоз и эмболия магистральных вен).

Остро возникающий дефицит объема крови при этом приводит к уменьшению величины венозного возврата к сердцу, снижению

ударного и минутного объема крови сердца (УО, МО) и артериального давления.

За счет симпатоадренергической реакции (стимуляция β-рецепторов сердца и α-рецепторов периферических кровеносных сосудов) *обеспечивается увеличение частоты сердечных сокращений и повышение* периферического сопротивления сосудов с целью нормализации артериального давления и кровоснабжения, прежде всего сердца и головного мозга.

Недостаточность указанных механизмов, как и отрицательные последствия вазоконстрикции, сопровождаются резким уменьшением кровоснабжения органов и тканей и характерными проявлениями шока.

2. *Травматический шок.* Возникновение и течение травматического шока характеризуют некоторые существенные особенности. Так, травматический шок развивается на фоне резко выраженного раздражения и даже повреждения экстеро-, интеро- и проприорецепторов *вследствие прямого повреждающего действия физических* факторов и существенных нарушений функций центральной нервной системы. Эти нарушения характеризуются стадийностью течения (стадия возбуждения, или эректильная – от лат. erectus – напряженный, стадия торможения, или торпидная, – от лат. torpidus – оцепенелый).

Стадия возбуждения кратковременна, ее отличает состояние возбуждения центральной нервной системы (кора, подкорковые образования, вегетативные ядра симпатической нервной системы), следствием которого является усиление функции системы кровообращения, дыхания, некоторых эндокринных желез (гипофиз, мозговое и корковое вещество надпочечников, нейросекреторные ядра гипоталамуса) с высвобождением в кровь избыточного количества кортикотропина, адреналина, норадреналина, вазопрессина и развитием стрессового синдрома.

Стадия торможения более продолжительна (от нескольких часов до суток) и характеризуется развитием в центральной нервной системе *тормозных процессов, уравнительной и парадоксальной стадий* парабиоза с распространением указанных процессов на отделы мозгового ствола, гипоталамус и спинной мозг и снижением функций жизненно важных органов и систем. Указанные представления легли в основу нервно-рефлекторной теории патогенеза травматического шока.

В механизме возникновения и развития травматического шока *определенную роль играет токсемия*, обусловленная всасыванием в систему кровообращения продуктов распада и лизиса нежизнеспособных тканей. Доказательства значения этого фактора получены В. Кеннoном на примере *«турникетного» шока*, возникающего после снятия жгута спустя 4 и более часов после его наложения или после *прекращения длительного сдавливания частей тела (при обвалах* шахт, рудников, больших земляных массивов, при землетрясении,

бомбардировке и т.д.). В последние годы из поврежденных тканей и плазмы крови выделена большая группа *тканевых олигопептидов*, ответственных за развитие связанных с токсемией патофизиологических сдвигов. Указанные олигопептиды, однако, неспецифичны.

Травматический шок не всегда сопровождается абсолютной потерей крови или плазмы. На этом основании такую разновидность травматического шока долгое время ошибочно считали изоволемическим шоком. При этом не учитывалась возможность дисволемических изменений, обусловленных понижением эффективности циркулирующего объема крови вследствие ее застоя в определенных сосудистых областях или повышенной трансудацией жидкой части крови.

3. *Кардиогенный шок* наблюдается при снижении насосной функции сердечной мышцы (инфаркт миокарда, миокардит), тяжелых нарушениях сердечного ритма (пароксизмальная тахикардия, синдром Морганьи–Адамса–Стокса), тампонаде сердца (тромбоз полостей, выпот или кровотечение в околосердечную сумку), при массивной эмболии легочной артерии (тромбоэмболия легких, жировая эмболия).

Ведущим механизмом кардиогенного шока является уменьшение производительности сердца в связи с миогенным нарушением его насосной функции или наличием препятствий для заполнения желудочков. Следствием этого является уменьшение ударного и минутного объема крови, артериального давления, с одной стороны, и увеличение давления наполнения сердца, с другой.

Как и при гиповолемическом шоке, вследствие симпатоадренергической реакции наблюдаются тахикардия и увеличение периферического сопротивления сосудов, которые лишь усугубляют гемодинамические нарушения из-за недостаточной насосной функции сердца.

4. *Сосудистые формы шока.* К ним относится септический и анафилактический шок. Септический, или инфекционно-токсический шок возникает при инфекциях, вызванных чаще всего грамотрицательной (кишечная палочка, протей), реже грамположительной микробной флорой (стафилококк, стрептококк).

Анафилактический шок развивается вследствие повышенной чувствительности организма к веществам антигенной природы.

Общим механизмом в развитии сосудистых форм шока является первичное нарушение сосудистой регуляции, которое, однако, совершенно различно при обеих его формах. Так, при *септическом шоке* вследствие действия бактериальных токсинов первичные расстройства периферического кровообращения развиваются в связи с открытием артериовенозных шунтов. При этом кровь устремляется из артериального русла в венозное в обход капиллярной сети. Нарушение питания тканей, вызванное ограниченностью капиллярного кровотока, усугубляется прямым влиянием бактериальных токсинов на метаболизм тканей, в частности на потребление кислорода

Общее периферическое сопротивление и артериальное давление при септическом шоке в связи с открытием артериовенозных шунтов резко понижено, давление наполнения сердца нормально или повышено. Компенсаторно, особенно в начальной фазе шока, увеличивается ударный объем крови и частота сердечных сокращений, вследствие чего увеличиваются минутный объем крови. Однако в связи с развитием миокардиальной формы недостаточности сердца и нарастающим дефицитом циркулирующего объема крови в поздних фазах септического шока основные показатели деятельности сердца (УО, МО) также резко снижаются.

При анафилактическом шоке в связи с накоплением гистамина и других вазоактивных веществ (кинины, серотонин и др.) происходит резкое уменьшение сосудистого тонуса, снижение артериального давления. Снижается давление наполнения сердца из-за уменьшения венозного возврата крови к сердцу. Причиной этого является расширение капиллярных и емкостных сосудов венозного отдела кровеносного русла. Скопление крови в капиллярных сосудах и венах приводит к уменьшению объема циркулирующей крови и к относительной гиповолемии. Наблюдается и прямое нарушение сократительной деятельности сердца. Симпатоадренергическая реакция при этом не выражена вследствие нарушений сосудистого тонуса. Все вместе определяет катастрофический характер течения анафилактического шока. Существенные особенности патогенеза анафилактического *шока связаны с видовой принадлежностью организма* (см. главу VII – «Аллергия»).

Следствием макрогемодинамических нарушений независимо от разновидности шока и от той последовательности, в которой они возникают, являются нарушение микроциркуляции, в частности уменьшение капиллярного кровотока, нарушение доставки к тканям кислорода, энергетических субстратов, затруднение выведения конечных продуктов обмена веществ.

Развивающийся при этом *метаболический ацидоз* вызывает дальнейшие расстройства микроциркуляции вплоть до полной остановки движения крови. С ним связаны, в частности, расширение прекапиллярных артериол, увеличение экссудации жидкости из крови в ткани, набухание и агрегация клеток крови, повышение вязкости крови, увеличение свертываемости крови и диссеминированное микротромбообразование в капиллярных сосудах. Тотальное нарушение функций клеток, прежде всего деятельности натрий-калиевого насоса, биосинтетической активности, целости лизосомального аппарата, ставящие организм на грань жизни и смерти, является конечным результатом описанных выше нарушений микроциркуляции при сосудистых формах шока. Особенно чувствительны к расстройствам микроциркуляции при шоке легкие, почки, печень. В связи с этим нередким осложнением шока является острая недостаточность дыхания, почек или печени.

Предшествующие заболевания (лучевая болезнь, анемия, голодание и др.) снижают толерантность организма к шоку. Понижена она также в детском возрасте в связи с особенностями физиологического развития детского организма.

КОЛЛАПС

В узком смысле понятие «коллапс» используется для обозначения резкого падения артериального давления (ниже некоторого критического значения – тем большего, чем выше исходный тонус), вследствие чего сосуды утрачивают устойчивость формы, спадаются («схлопываются»).

Клинически коллапс характеризуется кратковременной потерей сознания, общим упадком сил, патофизиологически – признаками острой сосудистой недостаточности кровообращения с нарушениями гемодинамики практически во всех органах и тканях и угнетением жизненных функций. В основе его развития лежит несоответствие между объемом циркулирующей жидкости и величиной просвета сосудов. Таким образом, причинами развития коллапса могут быть как внезапное уменьшение объема крови (кровопотеря, обезвоживание), так и внезапное расширение сосудистого ложа – вазомоторный коллапс (при повышении тонуса блуждающего нерва, ортостатической дисрегуляции, истощении α-адренореактивности резистентных сосудов).

Уже этой краткой характеристики достаточно, чтобы заключить, сколь трудно дифференцировать шок и коллапс. Здесь ориентирами должны служить наличие и выраженность дисметаболических клеточных и тканевых нарушений. При шоке они налицо и их тяжесть в динамике шока закономерно и прогрессивно нарастает. При коллапсе превалируют гемодинамические расстройства, однако они являются кратковременными и исчезают спонтанно, хотя в части случаев могут напоминать и картину шока.

Глава XX. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

Внешнее дыхание – это совокупность процессов, совершающихся в легких и обеспечивающих нормальное содержание в крови кислорода и углекислоты. В легких происходят три основных процесса – *вентиляция альвеол, диффузия* молекулярного кислорода и углекислого газа через альвеолокапиллярную мембрану и *перфузия* (протекание соответствующего количества крови через легочные капиллярные сосуды), строгая взаимосвязь которых и обеспечивает нормальный газовый состав крови. Какое бы заболевание ни развивалось в дыхательной системе, оно может привести к нарушению одного из этих процессов, снижению эффективности дыхания и развитию его недостаточности.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ДЫХАНИЯ

Недостаточность дыхания – патологический процесс, развивающийся вследствие нарушения внешнего дыхания, при котором не обеспечивается поддержание адекватного потребностям организма газового состава артериальной крови в состоянии покоя или при физической нагрузке. Из этого следует, что недостаточность дыхания может уже в состоянии покоя привести к гипоксии и газовому ацидозу или ограничивает возможности организма по выполнению физической работы.

Основные механизмы развития недостаточности дыхания заключаются в нарушении процессов вентиляции, перфузии, диффузии, а также их количественного соотношения.

НАРУШЕНИЯ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ

Альвеолярная вентиляция заключается в регулярном обновлении альвеолярных газов в соответствии с потребностями организма. Каждую минуту в альвеолярное пространство у человека в состоянии покоя входит 4,5–5 л воздуха, благодаря чему и обновляется газовый состав альвеол. В осуществлении этого процесса принимают участие центральная нервная система (дыхательный центр головного мозга и мотонейроны спинного мозга), периферические нервы (двигательные и чувствительные), верхние дыхательные пути, грудная клетка и легкие. Расстройство функции одного из перечисленных звеньев может привести к нарушению альвеолярной вентиляции.

Нарушение функции дыхательного центра. Вентиляция альвеол регулируется нейронами дыхательного центра, расположенного в продолговатом мозге и мосту. Благодаря работе дыхательного центра устанавливаются определенный ритм, глубина и частота дыхания, что обеспечивает нормальный газообмен в соответствии

с потребностями организма. Функция дыхательного центра может быть нарушена вследствие прямого действия на центральную нервную систему различных патогенных факторов или рефлекторно (влияния на хемо-, барорецепторы и т.д.). Недостаточность дыхания возникает при уменьшении глубины, частоты дыхания, различных видах периодического дыхания. Более подробно причины и механизмы нарушения деятельности дыхательного центра будут рассмотрены ниже.

Нарушение функции мотонейронов спинного мозга. Функция мотонейронов спинного мозга, иннервирующих дыхательные мышцы, может быть нарушена при развитии опухоли в спинном мозге, при сирингомиелии, полиомиелите. Характер и степень нарушения внешнего дыхания при этом зависят от места повреждения спинного мозга (например, при поражении патологическим процессом верхней шейной части спинного мозга нарушается работа диафрагмы) и от количества пораженных мотонейронов.

Нарушение функции нервно-мышечного аппарата. Нарушение вентиляции может возникать при поражении нервов, иннервирующих дыхательные мышцы (воспаление, авитаминоз, травма), затруднении передачи мышцам нервного импульса (миастения, ботулизм, столбняк), нарушении функции самих дыхательных мышц (миопатия, дистрофия).

Из мышц, принимающих участие в акте дыхания, большое значение имеет диафрагма. Нарушение работы диафрагмы может привести к значительному расстройству дыхания, что бывает, в частности, при поражении n. frenicus. При поражении этого нерва возникают парадоксальные движения диафрагмы: вверх – при вдохе, вниз – при выдохе (диссоциированное дыхание).

При клонических судорогах мышц диафрагмы появляется икота, во время которой воздух втягивается в легкие. Икота – рефлекторный акт, связанный обычно с раздражением афферентных окончаний в диафрагме или органах брюшной полости. Особенно упорной бывает икота при операциях на органах брюшной полости.

Нарушение подвижности грудной клетки. Все патологические процессы, ограничивающие подвижность грудной клетки, ограничивают растяжение легких и, следовательно, влияют на альвеолярную вентиляцию. К ним относятся врожденная или приобретенная деформация ребер и позвоночного столба, окостенение реберных хрящей, плевральные шварты, асцит, метеоризм, большая тучность. Экскурсии грудной клетки могут ограничиваться также резкими болевыми ощущениями, возникающими во время дыхания, например при межреберной невралгии, воспалении плевры и т.д.

Нарушение целости грудной клетки и плевральной полости. Целость плевральной полости обеспечивает создание постоянного транспульмонального давления (разность между давлением воздуха внутри альвеол и давлением в плевральной полости), которое поддерживает легкое в расправленном состоянии. Во время вдоха, когда

…ки грудной клетки увеличивается, транспульмональное давление …ается до тех пор, пока не преодолеет эластическую тягу легких, …ствие чего альвеолы расширяются. В том случае, когда наруша…*полость плевральной полости и в нее попадает атмосферный* …дух, транспульмональное давление снижается, а легкое спадает… Скопление воздуха в плевральной полости и повышение давле… в ней называется *пневмотораксом*.

Воздух может попасть в полость плевры при проникающем ране… грудной клетки, разрыве эмфизематозных альвеол на поверхно… легкого, распаде легочной ткани (туберкулез, опухоль, абсцесс). …ом полость плевры может сообщаться с легкими и другими …душоносными органами – пищеводом, желудком, кишкой. Иног… воздух вводят в плевральную полость с лечебной целью.

Если при попадании воздуха в плевральную полость последняя …*сообщается с атмосферным воздухом, возникающий пневмо*… называют *закрытым*, если сообщается с атмосферным возду… – *открытым*. Наконец, если особенности входного отверстия …полости плевры допускают попадание воздуха во время вдоха, …препятствуют его выходу при выдохе, пневмоторакс называют …анным, или вентильным.

Нарушение функции легких. Вентиляция альвеол может …ушаться при поражении легочной ткани и воздухоносных путей. …висимости от механизмов, вызывающих нарушение вентиляции, …личают два вида легочной недостаточности дыхания – обструк…ную и рестриктивную. *Обструктивная недостаточность* внешне… *дыхания возникает вследствие сужения воздухоносных путей* (*от* …. obstructio – препятствие) и повышения сопротивления движе… воздуха. При этом препятствия движению воздуха могут возни… как в верхних дыхательных путях, так и в нижних. Причины су… просвета верхних дыхательных путей или даже их полной за…рки могут быть следующие: 1) попадание инородных предметов … просвет верхних дыхательных путей; 2) утолщение стенок дыха…ных путей, связанное с развитием воспалительного отека слизи… оболочки носа, гортани, трахеи или же с ростом опухоли в этих …тах; 3) спазм мышц гортани – ларингоспазм; 4) сдавление стенок …ательных путей извне. В качестве причин, вызывающих сдавле…, можно назвать развитие опухолей в тканях, окружающих дыха…ные пути, заглоточный абсцесс, увеличение соседних органов …например, щитовидной железы).

При сужении просвета верхних дыхательных путей затрудняются … удлиняются во времени как вдох, так и выдох, значительно возрас… нагрузка на дыхательные мышцы. Постоянное компенсаторное …пряжение системы регуляции внешнего дыхания в покое лими…рует возможности дальнейшего увеличения минутного объема ды… при физической нагрузке.

Нижние дыхательные пути (диаметром менее 2 мм) у здорового …ловека создают незначительное сопротивление дыханию. Однако

именно они являются местом возникновения препятствия движению воздуха при большинстве заболеваний легких. Вызвано это тем, что сопротивление потоку воздушной струи возрастает пропорционально четвертой степени уменьшения просвета бронха, через который проходит воздух. Поэтому легко рассчитать, что если просвет бронха диаметром в 1 мм в силу каких-то причин уменьшился до 0,5 мм (т.е. в 2 раза), сопротивление току воздуха возрастет в 2^4, т.е. в 16 раз. К этому следует добавить еще и то, что при сужении бронхов соответственно растет и скорость движения в них воздуха, а это также сопровождается повышением сопротивления воздушному потоку (пропорционально квадрату увеличения скорости движения воздуха). Вот почему при сужении просвета нижних воздухоносных путей резко увеличивается работа дыхательных мышц, особенно во время выдоха, который теперь должен быть активным.

Обструкцию нижних дыхательных путей могут обусловить следующие причины: 1) попадание в просвет мелких бронхов и бронхиол различных жидкостей – рвотных масс, воды, гноя, трансудата, что то это может быть связано со скоплением в бронхах мокроты, возникающим вследствие трех взаимосвязанных расстройств – ухудшения свойств мокроты, нарушения мукоцилиарного транспорта и нарушения каплевого механизма; 2) утолщение слизистой оболочки нижних дыхательных путей вследствие ее отека и гиперемии (при воспалении, застойных явлениях в легких); 3) спазм непроизвольной мускулатуры бронхиол, возникающий при действии различных аллергенов, некоторых раздражающих веществ (например, сернистого газа), гистамина, холиномиметиков, β-адреноблокаторов; 4) повышенная растяжимость легких вследствие утраты ими эластичности.

Снижение эластических свойств легких наблюдается при *эмфиземе* – заболевании легочной паренхимы, которое сопровождается разрушением тонкой сети легочных капиллярных сосудов и альвеолярных перегородок, а также сужением просвета терминальных бронхиол. Важным фактором в происхождении эмфиземы является ферментативный распад волокнистых структур легочной ткани в результате избыточного действия протеолитических ферментов (эластазы, коллагеназы, трипсина), продуцируемых в основном нейтрофилами и альвеолярными макрофагами. Эти клетки в легких могут стимулироваться микробной флорой, табачным дымом, пылевыми частицами (углем, асбестом, цементом и т.п.). В развитии эмфиземы могут играть роль и наследственные факторы – дефицит в крови α_1-антитрипсина, дефекты в структуре коллагена, эластина, протеингликанов, атония гладкомышечных клеток, окружающих респираторную бронхиолу. Механизм возникновения обструктивных явлений при эмфиземе заключается в том, что просвет бронхиол, как уже упоминалось выше, обладающих мягкими и тонкими стенками, поддерживается транспульмональным давлением. Чем больше эластичность легкого, тем большее разрежение необходимо

...ать в плевральной полости во время вдоха (и тем самым повы-...ь транспульмональное давление), чтобы преодолеть эластичес-...ую тягу легких и растянуть их. Если же легкие утрачивают свою эла-...ичность, то они растягиваются гораздо легче, т.е. при гораздо ...ьшем транспульмональном давлении. В результате уменьшается ..., действующая на стенку бронхиол изнутри и расправляющая ... просвет бронхиол уменьшается вследствие спадения их стенок.

Уменьшение просвета нижних дыхательных путей значительно ...ышает сопротивление движению воздуха и мешает равномерно-...распределению его в альвеолах. Особенно сильно нарушается при ...м акт выдоха. Объясняется это тем, что при эмфиземе во время ...оха транспульмональное давление, хотя и меньше нормального, ...е-таки достаточное, чтобы расправить стенки бронхиол. ...время выдоха (который при эмфиземе становится активным, так ...эластическая тяга легких ослабевает, а сопротивление движению ...духа увеличивается) давление в плевральной полости нарастает ...ответственно по мере выдоха увеличивается сила, действующая ...бронхиолы снаружи. Стенки бронхиол постепенно спадаются, ...наступает такой момент, когда дальнейший выдох становится не-...можным. Таким образом, при эмфиземе стенки бронхиол играют ...ь *клапана*, который во время выдоха закрывается, и воздух оказы-...ется пойманным, как в ловушке. Вследствие этого альвеолы оста-...ются постоянно раздутыми, в них увеличивается количество оста-...ного воздуха. Аналогичным образом раннее (преждевременное) ...спираторное закрытие дыхательных путей может возникать и при ...угих обструктивных процессах – *бронхиальной астме, бронхитах* ...

Результаты спирографии показывают, что при обструктивных ...оцессах в легких нарушается механика дыхания (см. рис. 20.1). ...лают абсолютные скоростные показатели, основанные на ...орсированном дыхании (максимальная легочная вентиляция, объ-... форсированного выдоха, индекс Тиффно[1] и др.), увеличивается ...ая емкость легких, значительно возрастает остаточный объем. ...но наряду с гиповентиляцией альвеол (см. рис. 20.2) существен-...ухудшает газообмен в легких.

Рестриктивная недостаточность внешнего дыхания. Этот вид не-...таточности связан с нарушением вентиляции альвеол вследствие ...раничения растяжимости легких (от лат. restrictio – ограничение, ...еньшение), уменьшения дыхательной поверхности.

Уменьшение растяжимости легких ограничивает их способность ...правляться. Чтобы компенсировать это и добиться необходимого ...менения объема легких, во время вдоха следует создавать большее, ...м обычно, транспульмональное давление. Это, в свою очередь,

[1] У здорового человека объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ$_1$) дол-...ен составлять не менее 70% от жизненной емкости его легких (ЖЕЛ). Индекс Тиффно ...ОФВ$_1$/ЖЕЛ × 100%) всегда ниже 70% у больных с обструктивной патологией легких.

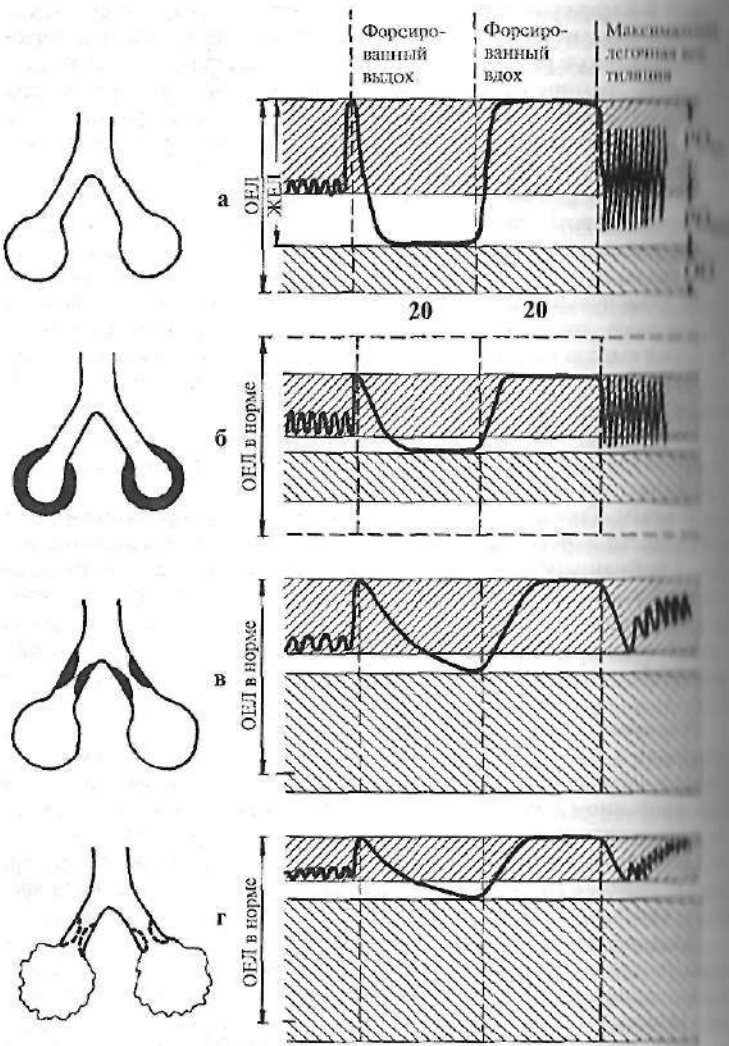


Рис. 20.1. Спирограммы здорового человека (а) и больных фиброзом легких (б), бронхиальной астмой (в), эмфиземой (г).

ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; РО$_{вд}$ – резервный объем вдоха; РО$_{выд}$ – резервный объем выдоха; ОО – остаточный объем.

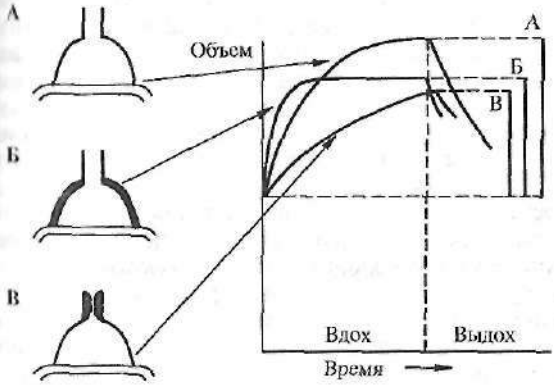


Рис. 20.2. Влияние снижения растяжимости легких (Б) и увеличения сопротивления воздухоносных путей (В) на вентиляцию соответствующих участков легких (А – норма). В обоих случаях заполнение альвеол уменьшается (*по C.West, 1988*).

увеличивает работу, производимую дыхательными мышцами. Дыхание становится затрудненным, особенно при физической нагрузке.

Рестриктивные процессы в легких приводят к гиповентиляции альвеол (рис. 20.2, Б), снижению общего объема легких и жизненной емкости легких (рис. 20.1, б), резервного объема вдоха. Растяжимость легких может ухудшаться по ряду причин:

1. Воспалительные процессы и застойные явления в легких. При этом переполненные кровью легочные капиллярные сосуды, а также отечная интерстициальная ткань сдавливают альвеолы и мешают им расправиться в полной мере. Кроме того, в этих условиях снижается растяжимость и самих капиллярных сосудов, и интерстициальной ткани.

2. Фиброз легких. Этот процесс является исходом различных заболеваний легких. Фиброзу чаще всего предшествуют хронические воспалительные заболевания, токсическое поражение, длительное запыление легких (пневмокониоз), эмфизема, диффузные заболевания соединительной ткани, застой крови в легких при недостаточности кровообращения, действие ионизирующей радиации. Сущность фиброза является избыточное разрастание соединительной ткани, преимущественно грубой волокнистой, на месте погибших паренхиматозных элементов, капиллярных сосудов и эластических волокон.

3. Нарушение сурфактантной системы легких. В норме, как известно, внутренняя поверхность альвеол покрыта сурфактантами – поверхностно-активными веществами, основную массу которых составляют липопротеины. За счет высокой поверхностной активности сурфактантов поверхностное натяжение в легком близко к нулю,

что предотвращает транссудацию жидкости в просвет альвеол из пилляров и предохраняет альвеолы от слипания. Растяжимость ких на две трети обеспечивается сурфактантами. К сурфактантной системе легких относятся пневмоциты I и II типов, которые принимают участие в синтезе фосфолипидов и белковой части сурфактантов, депонировании готового материала и его секреции, а также макрофаги, с помощью которых отработанный сурфактант удаляется с альвеолярной поверхности.

Недостаток сурфактантов приводит к повышению поверхностного натяжения альвеол, в результате чего повышается сопротивление легких их растяжению, возникают ателектазы.

К дефициту сурфактантов может привести нарушение их синтеза, повышенное удаление с поверхности альвеол или их разрушение. Например, дефицит сурфактантов является ведущим звеном патогенеза респираторного дистресс-синдрома новорожденных (болезни гиалиновых мембран), что приводит к их асфиксии и гибели. При этом происходит частичное разрушение альвеол и накопление в их просвете бесструктурного вещества (гиалиновых мембран), в котором встречаются остатки эпителиальных клеток, форменных элементов крови. Кроме того, количество сурфактантов может снижаться при гипоксии, ацидозе, воспалении легких, нарушении кровообращения в них, аспирации рвотных масс и других жидкостей, при применении искусственного кровообращения. Сурфактант легко разрушается высокими концентрациями кислорода, и поэтому применение чистого кислорода при недостаточности дыхания может иногда сделать ее еще более тяжелой.

4. К нарушению расправления легких может привести *ателектаз* – патологический процесс, при котором прекращается вентиляция альвеол, и они спадаются вследствие рассасывания в них воздуха. Причиной ателектаза чаще всего бывает нарушение проходимости бронха со спадением легочной ткани дистальнее места закупорки (обтурационный ателектаз). Ателектаз возможен также в результате сдавливания легочной ткани извне экссудатом, опухолью и т. п. (компрессионный ателектаз). Наконец, в патогенезе ателектаза важное значение может иметь снижение содержания сурфактантов.

Следует отметить, что при обструкции, которая возникает, например, при воспалительных процессах в дыхательных путях (обструктивные бронхиты) и которая местами приводит к обтурации бронхов, развитию множественных ателектазов препятствует коллатеральная вентиляция через межальвеолярные анастомозы, называемые порами Кона. Их роль в обеспечении газообмена невелика, но они имеют важное значение для поддержания стабильности просвета альвеол.

НАРУШЕНИЯ ЛЕГОЧНОГО КРОВОТОКА

В норме величина общего кровотока в легких равна минутному объему крови сердца (МО) и составляет 4,5–5 л/мин. К нарушениям

...ции легких могут привести следующие патологические ...сы: 1) *макро- и микроэмболии тромботическими массами*, ..., околоплодными водами, газом, вызывающие ишемию лег... рефлекторные реакции в малом и большом круге крово...ения, бронхоспазм, выделение БАВ; 2) легочные васкулиты, ...числе аллергические, септические и др.; 3) легочная артериаль... гипертензия, которая может быть следствием врожденных или ...обретенных пороков сердца, левожелудочковой сердечной недо...точности, тромбоэмболии, гипоксии; 4) кардиогенный, анафи...тический, гиповолемический шок и другие его виды.

Первичное или вторичное поражение легочного кровотока не ...ко вызывает дыхательную недостаточность вследствие вентиля...ионно-перфузионных расстройств (см. ниже), но и ведет ...рестриктивному механизму нарушения дыхания из-за ишемии ...олярной ткани, выделения БАВ, повышения проницаемости ...ов, интерстициального отека, уменьшения образования ...фактанта, ателектаза и т.п. (Зильбер А.П., 1989).

НАРУШЕНИЕ ОБЩИХ И РЕГИОНАРНЫХ ВЕНТИЛЯЦИОННО-ПЕРФУЗИОННЫХ ОТНОШЕНИЙ В ЛЕГКИХ

Для нормального течения газообмена в легких очень важно ...льное соотношение вентиляции и кровотока. В покое у здорово... человека эффективная альвеолярная вентиляция (АВ) равна 4–5 л, ...нутный объем крови – около 5 л, а соотношение альвеолярная вен...ляция/минутный объем крови (АВ/МО) составляет 0,8–1 (вентиля...ионно-перфузионный показатель). Именно такое соотношение ...обеспечивает нормальный газовый состав крови, оттекающей от ...вол. В тех случаях, когда вентиляция начинает преобладать над ...вотоком (АВ/МО >1), из крови удаляется больше, чем обычно, ...чество углекислоты и развивается *гипокапния*. Если же вентиля... отстает от кровотока (АВ/МО <0,8), в альвеолярном воздухе будет ...ышаться парциальное давление CO_2 и снижаться pO_2, что ...ведет к развитию *гипоксемии* и *гиперкапнии*.

Для того чтобы газообмен в легких протекал нормально, оптимальное со...ношение АВ/МО должно поддерживаться во всех альвеолах. Это означает, ...во время дыхания вдыхаемый воздух и соответственно кровоток должны ...номерно распределяться по всем легочным альвеолам. Однако полностью ...условие не выполняется даже в норме; у здорового человека имеются от...ления в равномерности распределения как вентиляции, так и перфузии ...вол, находящихся в различных участках легких. Оказывается, что и вен...ляция, и перфузия в нижних отделах легких преобладают над теми же по...телями в верхних отделах. Кроме того, в верхних отделах вентиляция ...ышает кровоток, а в нижних кровоток преобладает над вентиляцией.

При заболеваниях легких к физиологической неравномерности ...тиляции и кровотока может присоединиться и патологическая.

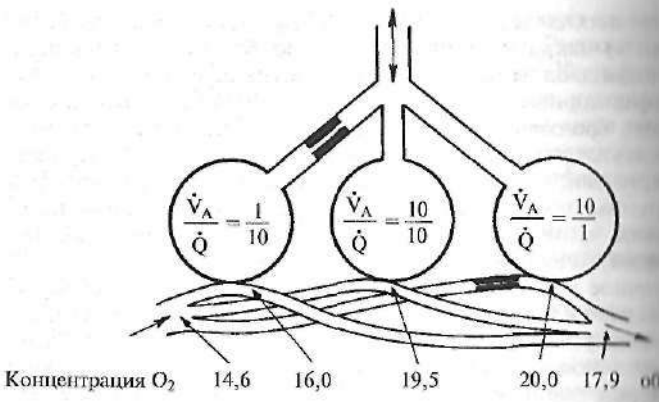


Рис. 20.3. Возможные регионарные вентиляционно-перфузионные отношения в легких и их влияние на оксигенацию крови. $\dot{V}_A$ – альвеолярная вентиляция; $\dot{Q}$ – количество крови, протекающее через сосуды легкого за 1 (по C.West, 1988).

Например, при пневмонии, эмфиземе, ателектазе или пневмосклерозе в результате вовлечения в патологический процесс кровеносных сосудов кровоток в капиллярных сосудах части альвеол резко снижается, а в других участках легкого – усиливается. Наблюдается при этом нарушения эластичности легких или прохождения воздуха в дыхательных путях могут быть выражены в различных участках легких в неодинаковой степени, что приведет к *неравномерной вентиляции альвеол*. Кроме того, значительные нарушения газообмена могут возникать и оттого, что в хорошо вентилируемых альвеолах кровоток может быть слабым (альвеолярное мертвое пространство[1]), а альвеолы, хорошо снабжаемые кровью, могут плохо вентилироваться (альвеолярное шунтирование крови)[2]. В то же время общая альвеолярная вентиляция и общий кровоток в легких могут существенно не изменяться. На рисунке 20.3 показано, как существенно могут изменяться вентиляционно-перфузионные отношения в подобных случаях. При этом видно, что высокое вентиляционно-перфузионное отношение приводит лишь к небольшому повышению оксигенированности крови, тогда как низкое вызывает ее значительное снижение, что в итоге приводит к уменьшению содержания кислорода в крови, оттекающей от данного участка легкого.

Необходимо отметить, что в легких существует феномен *гипоксической вазоконстрикции*. Суть его заключается в том, что при

[1] В нормальных условиях анатомическое мертвое пространство составляет около 1/3 от дыхательного объема, а альвеолярное – около 16%.

[2] Нормальные значения альвеолярного шунта не превышают 5–7% минутного объема крови сердца. При дыхательной недостаточности величина шунта может достигать 70–80% сердечного выброса (Зильбер А.П., 1989).

снижении pO_2 в альвеолярном воздухе (а не в крови) наблюдается сокращение гладких мышц стенок артериол в гипоксической зоне. Точный механизм этой реакции неизвестен, но показано, что она происходит в изолированных легких и, следовательно, не зависит от центральной нервной системы. Есть предположение, что клетки околососудистых тканей в ответ на гипоксию выделяют некие сосудосуживающие вещества. Благодаря гипоксической вазоконстрикции уменьшается кровоснабжение плохо вентилируемых участков легких, появляющихся, например, в результате бронхиальной обструкции. Такое уменьшение улучшает общий газообмен, поскольку при этом выравнивается соотношение между альвеолярной вентиляцией и перфузией, уменьшается альвеолярное шунтирование крови. Во время внутриутробного периода сопротивление легочных сосудов у плода очень велико, главным образом благодаря гипоксической вазоконстрикции, и через легкие протекает лишь около 15% сердечного выброса. При рождении после первого вдоха в альвеолы поступает O_2, сопротивление сосудов падает и легочный кровоток мгновенно возрастает.

НАРУШЕНИЯ ДИФФУЗИИ ГАЗОВ В ЛЕГКИХ

Проникновение кислорода из альвеолярного пространства в кровь и углекислоты из крови в альвеолярное пространство происходит, как известно, по законам диффузии. Установлено, что для того, чтобы молекулярный кислород соединился с гемоглобином, ему необходимо преодолеть тонкий слой жидкости на поверхности альвеолярных клеток, альвеолокапиллярную мембрану, представленную слоем альвеолярных и эндотелиальных клеток и находящимся между ними слоем волокнистых элементов и межуточного вещества соединительной ткани, слой плазмы крови и мембрану эритроцитов.

Углекислота проходит тот же путь, но в обратном направлении. Диффузионная способность легких зависит, главным образом, от толщины указанных слоев, а также от степени их проницаемости для газов. Кроме того, для нормального течения диффузии имеют значение общая площадь мембран, через которые проходят O_2 и CO_2, и время контакта крови с альвеолярным воздухом. Изменение одного из этих факторов может привести к развитию недостаточности дыхания.

Нарушение структуры альвеолокапиллярной мембраны. В легких могут развиваться патологические процессы, сопровождающиеся утолщением стенки альвеол и капиллярных сосудов, увеличением количества соединительной ткани между ними (см. рис. 20.4). При этом увеличивается путь для диффузии газов, понижается проницаемость мембран – развивается альвеолокапиллярный блок. К возникновению альвеолокапиллярного блока ведут многие диффузные поражения легких – саркоидоз, пневмокониоз различной этиологии, фиброз, склеродермия, пневмония (хроническая или острая), эмфизема, отек легкого. Следует отметить, что при таких заболеваниях, как

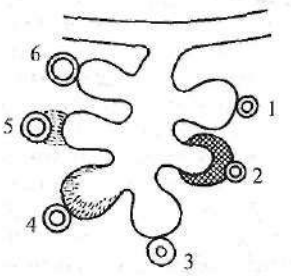


Рис. 20.4. Причины нарушения диффузии.

1 – нормальное соотношение между капиллярами и альвеолами; 2 – утолщение стенки альвеол; 3 – утолщение стенки капиллярных сосудов; 4 – внутриальвеолярный отек; 5 – интерстициальный отек; 6 – расширение капиллярных сосудов.

пневмония или недостаточность сердца в стадии декомпенсации, путь прохождения газов удлиняется вследствие увеличения количества жидкости в просвете легочных артериол, а также в тканях легкого.

Уменьшение площади мембран, через которые осуществляется диффузия, может наблюдаться при резекции доли легкого, деструкции обширных участков легкого (кавернозный туберкулез, абсцесс), полном прекращении вентиляции легочных альвеол (ателектаз) или при уменьшении поверхности капиллярной сети (эмфизема, легочный васкулит).

Уменьшение времени контакта крови с альвеолярным воздухом. Время прохождения крови по капиллярным сосудам легочных альвеол составляет 0,6–0,7 с, а для полной диффузии газов достаточно всего 0,2 с. Однако такое время диффузии характерно для нормальной альвеолокапиллярной мембраны. Если же она изменена (о чем было сказано выше), то при значительном ускорении кровотока (при физической нагрузке, анемии, горной болезни и др.) газы не успевают в достаточном количестве диффундировать через альвеолокапиллярную мембрану, и тогда меньшее количество гемоглобина связывается с кислородом.

Следует отметить, что если в легких возникают процессы, затрудняющие диффузию, то они приводят к нарушению в первую очередь диффузии кислорода, поскольку углекислый газ диффундирует в 20–25 раз легче. Поэтому такие процессы часто сопровождаются гипоксемией без гиперкапнии.

ВЛИЯНИЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ НА ОРГАНИЗМ

Недостаточность дыхания является одной из причин развития в организме *гипоксии* и *ацидоза*. Однако при многих заболеваниях системы внешнего дыхания, когда неизбежно нарушаются процессы вентиляции, диффузии и перфузии, в спокойном состоянии недостаточность дыхания может не возникать, так как при этом поддерживается нормальный газовый состав крови. Это связано, во-первых, с наличием в легких такого количества функциональных элементов (альвеол и капиллярных сосудов), которое во много раз

превышает потребность организма в состоянии покоя в нормальном газообмене.

Во-вторых, тонкая и совершенная система регуляции внешнего дыхания реагирует на малейшие колебания напряжения O_2 и CO_2 в крови и при необходимости увеличивает работу дыхательных мышц, меняя глубину и частоту дыхания. Соответственно дыханию изменяется и деятельность системы кровообращения. Все это способствует поддержанию постоянства газового состава крови в покое при патологии органов дыхания. Однако поскольку в этих условиях компенсация достигается за счет мобилизации резервов дыхательной системы, признаки недостаточности дыхания обязательно появляются при физической нагрузке, так как при этом резервные приспособительные возможности внешнего дыхания у больного человека будут исчерпаны раньше, чем у здорового.

По мере нарастания степени нарушения процессов вентиляции, диффузии или перфузии все больше возрастает работа дыхательных мышц в покое и нагрузка на систему кровообращения. Увеличивается обмен веществ и потребность организма в кислороде. В итоге наступает такой момент, когда и в состоянии покоя поддержание нормального газового состава крови становится невозможным. Тогда ведущими звеньями в развитии дальнейших нарушений в организме становятся *гипоксия, гиперкапния* и *газовый ацидоз*.

В том случае, когда недостаточность дыхания возникает остро или подостро и достигает такой степени, что в кровь перестает поступать кислород, а из крови не выводится углекислота, развивается *асфиксия*. Чаще всего она возникает при сдавлении дыхательных путей (удушение), закупорке их просвета (инородные тела, воспалительный отек), наличии жидкости в дыхательных путях и альвеолах (утопление, отек легкого, попадание рвотных масс), при двустороннем пневмотораксе. Кроме того, асфиксия может развиться при сильном угнетении дыхательного центра, нарушении проведения нервных импульсов к дыхательным мышцам, резком ограничении подвижности грудной клетки.

В течении асфиксии выделяют три периода, которые можно наблюдать у животного в эксперименте, например при пережатии трахеи.

Первый период асфиксии характеризуется быстрым увеличением глубины и частоты дыхания с преобладанием фазы вдоха над фазой выдоха. Развивается общее возбуждение, повышается тонус симпатической части вегетативной нервной системы (расширяются зрачки, появляется тахикардия, повышается артериальное давление), возможны судороги.

Во втором периоде частота дыхания постепенно уменьшается при сохраняющейся максимальной амплитуде дыхательных движений, усиливается фаза выдоха. Преобладает тонус парасимпатической части вегетативной нервной системы (зрачки суживаются, снижается артериальное давление, отмечается брадикардия).

В третьем периоде асфиксии наблюдается уменьшение амплитуды дыхания, его частоты и, наконец, остановка дыхания. Артериальное давление значительно снижается. После кратковременной остановки дыхания обычно появляется несколько редких судорожных дыхательных движений (*гаспинг-дыхание*), после которых наступает паралич дыхания.

Явления, наблюдаемые при асфиксии, связаны вначале с накоплением в организме углекислоты. Действуя рефлекторно и через центральные хеморецепторы для H^+-ионов, углекислота возбуждает дыхательный центр, доводя глубину и частоту дыхания до максимально возможных величин. Кроме того, дыхание рефлекторно стимулируется и снижением в крови напряжения молекулярного кислорода. По мере увеличения в крови содержания CO_2 повышается и артериальное давление. Эксперименты с вдыханием газовых смесей, содержащих 10–20% CO_2, показали, что это повышение связано, во-первых, с рефлекторным влиянием через хеморецепторы на сосудодвигательный центр; во-вторых, с усиленным выбросом адреналина в кровь; в-третьих, с увеличением минутного объема крови в результате повышения тонуса вен и увеличения притока крови при усилении дыхания.

При дальнейшем увеличении концентрации CO_2 в крови начинает проявляться его наркотическое действие, pH крови снижается до 6,8–6,5. Усиливается гипоксемия и соответственно гипоксия головного мозга. Это приводит, в свою очередь, к угнетению дыхания, снижению артериального давления. В итоге наступает паралич дыхания и остановка сердца.

НАРУШЕНИЯ РЕГУЛЯЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

В нормальных условиях правильная работа дыхательного центра приводит к тому, что у человека устанавливается определенная частота, глубина и ритм дыхания. Человек в покое дышит без каких-либо видимых усилий, чаще всего не замечая этого процесса. Такое состояние называется дыхательным комфортом, а наблюдающееся при этом дыхание – *эупноэ*.

При патологии под влиянием рефлекторных, гуморальных или других воздействий на дыхательный центр могут изменяться ритм дыхания, его глубина и частота, нередко сопровождающиеся одышкой. Эти изменения могут быть проявлением компенсаторных реакций организма, направленных на поддержание постоянства газового состава крови, или проявлением нарушений нормальной регуляции дыхания, ведущих к уменьшению альвеолярной вентиляции, к недостаточности дыхания.

Брадипноэ – это редкое дыхание. Механизм развития редкого дыхания заключается в изменении характера нервной импульсации, идущей от различных рецепторов к дыхательному центру, или в первичном нарушении деятельности самих дыхательных нейронов.

Рефлекторное уменьшение частоты дыхания может наблюдаться *при повышенном артериальном давлении* (рефлекс с барорецепторов дуги аорты и сонной пазухи), при гипероксии (вследствие выключения «гипоксического драйва» – периодического возбуждения хеморецепторов, чувствительных к понижению напряжения молекулярного кислорода в артериальной крови).

Глубокое редкое дыхание может появиться при повышении сопротивления движению воздуха в верхних дыхательных путях – *стенотическое дыхание*. В этом случае вдох и выдох совершаются медленнее, чем обычно. В установлении такого типа дыхания определенную роль играют импульсы, поступающие в дыхательный центр от межреберных мышц, работающих с повышенной нагрузкой. Кроме того, имеет значение запаздывание в этом случае тормозящего рефлекса Геринга–Брейера. Выключением афферентного звена этого рефлекса объясняется очень редкое, но глубокое дыхание, наблюдающееся в эксперименте у животных после перерезки обоих блуждающих нервов (вагусное дыхание).

Брадипноэ может развиваться в результате непосредственного воздействия патогенных факторов на дыхательный центр, снижающего возбудимость дыхательных нейронов.

Полипноэ (или тахипноэ) – частое поверхностное дыхание.

В основе развития полипноэ лежит рефлекторная перестройка работы дыхательного центра. У некоторых животных (например, у собак) частое поверхностное дыхание возникает при действии высокой температуры. У человека полипноэ может наблюдаться при *лихорадке, функциональных нарушениях центральной нервной системы* (истерия), поражении легких (ателектаз, пневмония, застойные явления).

По-видимому, в отдельных случаях полипноэ возникает тогда, когда имеется, с одной стороны, бóльшая, чем обычно, стимуляция центра вдоха, а с другой – чрезмерная активация во время вдоха факторов, тормозящих его. Например, при ателектазе центр вдоха возбуждается импульсами от рецепторов, раздражающихся чрезмерным спадением легочных альвеол. Но во время вдоха непораженные альвеолы растягиваются в большей, чем обычно, степени, что вызывает сильный поток импульсов со стороны тормозящих вдох рецепторов, *которые и обрывают вдох раньше времени*.

Кроме того, к развитию полипноэ может привести боль, локализующаяся в областях тела, участвующих в дыхательном акте (грудная клетка, брюшная стенка, плевра). Боль приводит к ограничению глубины дыхания и увеличению его частоты (щадящее дыхание).

Полипноэ снижает эффективность дыхания, так как при этом значительно уменьшается эффективный дыхательный объем и вентилируется в основном мертвое пространство.

Гиперпноэ, или глубокое частое дыхание, в физиологических условиях возникает как реакция дыхательной системы, направленная на приведение вентиляции легких в соответствие с потребностями

усилившегося обмена веществ, например, во время мышечной работы. При этом улучшается оксигенация крови и поддерживается кислотно-основное равновесие в организме выведением избыточного количества CO_2.

При патологических условиях гиперпноэ развивается вследствие интенсивной рефлекторной или гуморальной стимуляции дыхательного центра, например при снижении парциального давления молекулярного кислорода во вдыхаемом воздухе или при повышении в нем концентрации CO_2, при анемии, ацидозе и т.д.

Крайняя степень возбуждения дыхательного центра проявляется в виде *дыхания Куссмауля*, которое чаще всего наблюдается у больных в состоянии диабетической комы. Оно представляет собой глубокое шумное учащенное дыхание, при котором после глубокого вдоха следует усиленный выдох с активным участием экспираторных мышц.

Апноэ дословно переводится как отсутствие дыхания, но обычно этим словом обозначают временную остановку дыхания. Апноэ может привести к нарушению газообмена в организме, тяжесть которого зависит от частоты возникновения и продолжительности апноэ, что, в свою очередь, определяется его причинами.

Экспериментальные исследования показали, что временная остановка дыхания может быть связана с уменьшением рефлекторной или непосредственной стимуляции дыхательного центра. Например, апноэ возникает после пассивной гипервентиляции у животного или человека под наркозом вследствие уменьшения в артериальной крови напряжения CO_2 и прекращается тотчас же, как только содержание CO_2 нормализуется.

Кашель и чиханье относятся к рефлекторным актам, возникающим в ответ на раздражение определенных рецепторных зон, главным образом верхних дыхательных путей, и сопровождающимся кратковременным изменением ритма и глубины дыхания.

Кашель чаще всего возникает при раздражении нервных окончаний языкоглоточного и блуждающего нервов в слизистой оболочке глотки, гортани, трахеи (наиболее чувствительна область ее раздвоения) и бронхов. Кроме того, он может быть вызван раздражением чувствительных окончаний плевры. Кашель состоит из короткого вдоха, после которого немедленно смыкается голосовая щель и одновременно развивается экспираторное усилие дыхательных мышц. Вследствие этого резко повышается давление в дыхательных путях, легочных альвеолах и плевральной полости. Голосовая щель затем внезапно раскрывается, и воздух с большой силой и скоростью выходит из дыхательных путей, увлекая за собой частицы, расположенные на поверхности слизистой оболочки.

Чиханье возникает в ответ на раздражение нервных окончаний тройничного нерва, находящихся в слизистой оболочке носа (особенно средней носовой раковины и перегородки). В отличие от кашля при чиханье форсированный выдох, возникающий после открытия голосовой щели, происходит не через рот, а через нос.

И кашель, и чиханье являются защитными реакциями, направленными на очищение дыхательных путей от слизи, мокроты, различных химических веществ и механических частиц. Возникая эпизодически, они не оказывают влияния на газообмен в легких. Однако длительные приступы кашля приводят к продолжительному повышению внутригрудного давления, что ухудшает вентиляцию альвеол и нарушает кровообращение, особенно в сосудах малого круга кровообращения.

Периодическим дыханием называется такое нарушение ритма дыхания, при котором периоды дыхания чередуются с периодами апноэ. Существует два типа периодического дыхания – дыхание Чейна–Стокса и дыхание Биота.

Дыхание Чейна–Стокса характеризуется нарастанием амплитуды дыхания до выраженного гиперпноэ, а затем уменьшением ее до апноэ, после которого опять наступает цикл дыхательных движений, заканчивающихся также апноэ (рис. 20.5). Циклические изменения дыхания у человека могут сопровождаться помрачением сознания в период апноэ и нормализацией его в период увеличения вентиляции. Артериальное давление при этом также колеблется, как правило, повышаясь в фазе усиления дыхания и понижаясь в фазе его ослабления.

Полагают, что в большинстве случаев дыхание Чейна–Стокса является признаком гипоксии головного мозга. Оно может возникать при недостаточности сердца, заболеваниях мозга и его оболочек, уремии. Некоторые лекарственные препараты (например, морфин) также могут вызывать дыхание Чейна–Стокса. Его можно наблюдать у здоровых людей на большой высоте (особенно во время сна), у недоношенных детей, что, по-видимому, связано с несовершенством нервных центров.

Дыхание Чейна–Стокса у животных можно воспроизвести, вызывая недостаточное снабжение головного мозга кислородом (ингаляция газовых смесей с низким содержанием кислорода, нарушение кровоснабжения головного мозга) или путем перерезки мозгового ствола на различных уровнях.

Патогенез дыхания Чейна–Стокса не вполне ясен. Некоторые исследователи объясняют его механизм следующим образом. Клетки коры большого мозга и подкорковых образований вследствие гипоксии угнетаются – дыхание останавливается, сознание исчезает, угнетается деятельность сосудодвигательного центра. Однако хеморецепторы при этом все еще способны реагировать на происходящие изменения содержания газов в крови. Резкое усиление импульсации с хеморецепторов наряду с прямым действием на центры



Рис. 20.5. Дыхание Чейна–Стокса у кошки после кровопотери (по Я.Бритвану, 1966).

высокой концентрации углекислоты и стимулами с барорецепторов вследствие снижения артериального давления оказывается достаточным, чтобы возбудить дыхательный центр – дыхание возобновляется. Восстановление дыхания ведет к оксигенации крови, уменьшающей гипоксию головного мозга и улучшающей функцию нейронов сосудодвигательного центра. Дыхание становится глубже, сознание проясняется, повышается артериальное давление, улучшается наполнение сердца. Увеличивающаяся вентиляция сопровождается повышением напряжения кислорода и понижением напряжения углекислоты в артериальной крови. Это, в свою очередь, приводит к ослаблению рефлекторной и химической стимуляции дыхательного центра, деятельность которого начинает угасать, – наступает апноэ.

Следует отметить, что опыты по воспроизведению периодического дыхания у животных путем перерезки мозгового ствола на различных уровнях позволяют некоторым исследователям утверждать, что дыхание Чейна–Стокса возникает вследствие инактивации тормозящей системы сетчатого образования или изменения ее равновесия с облегчающей системой. Нарушение тормозящей системы может быть вызвано не только перерезкой, но и введением фармакологических средств, гипоксией и др.

Дыхание Биота отличается от дыхания Чейна–Стокса тем, что дыхательные движения, характеризующиеся постоянной амплитудой, внезапно прекращаются так же, как и внезапно начинаются (рис. 20.6).

Чаще всего дыхание Биота наблюдается при менингите, энцефалите и других заболеваниях, сопровождающихся повреждением центральной нервной системы, особенно продолговатого мозга.

Терминальное дыхание. *Апнейстическое дыхание* характеризуется судорожным непрекращающимся усилием вдохнуть, изредка прерываемым выдохом.

Апнейстическое дыхание в эксперименте наблюдается после перерезки у животного обоих блуждающих нервов и мозгового ствола между пневмотаксическим (в ростральной части моста) и апнейстическим центрами (в средней и каудальной части моста). Полагают, что апнейстический центр обладает способностью возбуждать инспираторные нейроны, которые периодически тормозятся импульсами с блуждающего нерва и пневмотаксического центра. Перерезка указанных структур приводит к постоянной инспираторной активности апнейстического центра.

Гаспинг-дыхание (от англ. gasp – ловить воздух, задыхаться) – это единичные, редкие, убывающие по силе «вздохи», которые наблюда-



Рис. 20.6. Дыхание Биота у кошки после перерезки мозгового ствола на уровне моста (по Я.Бритвану, 1966).

при агонии, например, в заключительной стадии асфиксии. Та- дыхание называется также терминальным или агональным. (редко «вздохи» возникают после временной остановки дыхания (терминальной паузы). Появление их, возможно, связано с воз- нением клеток, находящихся в каудальной части продолговатого после выключения функции вышерасположенных отделов

Одышка. При недостаточности дыхания и некоторых других па- тических процессах у человека может возникнуть ощущение стка воздуха и связанная с ним потребность усилить дыхание. явление носит название одышки, или *диспноэ*. Испытывая ощу- недостатка воздуха, человек не только непроизвольно, и сознательно увеличивает активность дыхательных движений, стремясь избавиться от этого тягостного ощущения, наличие ко- рого и является самым существенным отличием диспноэ от других видов нарушения регуляции дыхания (гиперпноэ, полипноэ др.). Поэтому у человека в бессознательном состоянии одышки не

У здорового человека одышка может возникнуть во время выпол- ения тяжелой мышечной работы, если эта работа сопряжена большими усилиями, достигающими предела его физических воз- ностей.

В патологии одышку могут вызывать следующие процессы: 1) плохая оксигенация крови в легких (снижение парциального дав- ления молекулярного кислорода во вдыхаемом воздухе, нарушение легочной вентиляции и кровообращения в легких); 2) нарушение транспорта газов кровью (анемия, недостаточность кровообраще- ния); 3) затруднение движений грудной клетки и диафрагмы; 4) ацид- 5) повышение обмена веществ; 6) функциональные и органиче- ские поражения центральной нервной системы (сильные эмоцио- альные воздействия, истерия, энцефалит, нарушения мозгового кровообращения и др.).

Этиология и патогенез одышки при различных патологических процессах изучены недостаточно. Это связано как со сложностью самой проблемы, так и с методическими трудностями (поскольку ощущение недостаточности дыхания можно исследовать только у человека). Поэтому, рассматривая в дальнейшем механизмы разви- диспноэ, следует отметить, что роль некоторых из них достаточ- очевидна, а о роли других можно только лишь высказывать пред- ложения.

В эксперименте ощущение недостатка воздуха у здорового челове- возникает при длительной произвольной задержке дыхания. Очевидно, это ощущение и связанное с ним непреодолимое желание сделать вдох обусловлено сильным возбуждением центра вдоха, ко- рый рефлекторно стимулируется пониженным содержанием мо- кулярного кислорода в крови, а также рефлекторным и прямым влиянием высокой концентрации CO_2. Однако, сделав один-два

вдоха, человек испытывает чувство облегчения, поскольку напряжение газов в крови нормализуется и центр вдоха снова возбуждается в обычной степени обычными по силе раздражителями.

Диспноэ можно вызвать у человека и с помощью смеси газов, содержащей высокий процент углекислоты. При этом ощущение недостатка воздуха также связано с перевозбуждением центра вдоха: но усиление дыхательных движений не приносит облегчения, так как влияние возбуждающих стимулов на дыхательные нейроны остоянно и не уменьшается, как в норме, в конце вдоха.

Очевидно, развитие одышки при патологических процессах тоже связано с непрекращающейся стимуляцией центра вдоха. Возбуждение центра вдоха распространяется не только на периферию к дыхательным мышцам, но и в вышележащие отделы центральной первной системы, где, вероятно, и формируется ощущение недостаточности дыхания. Данные некоторых исследований позволяют предположить, что существует центр восприятия недостаточности дыхания, который находится в области центров, обусловливающих тревогу, страх (одышка нередко сопровождается чувством страха, от которого больные страдают порой больше, чем от самой одышки, и, наоборот, страх и тревога могут сопровождаться ощущением недостатка воздуха).

Факторы, вызывающие развитие диспноэ при различных патологических процессах, весьма многочисленны, как и факторы, регулирующие нормальное дыхание. Одышка возникает в случае преобладания возбуждающих вдох влияний над угнетающими или повышения чувствительности к ним дыхательного центра. Важнейшими из этих влияний являются следующие:

1. Возбуждение рецепторов, стимулирующих центр вдоха, которые активизируются при уменьшении объема легочных альвеол (один из рефлексов Геринга–Брейера – рефлекс на спадение легких). При патологии может возникнуть постоянная импульсация с этих рецепторов. Например, при застойных явлениях в легких (недостаточность сердца, пневмония) переполненные кровью сосуды, окружающие альвеолы, сдавливают их, емкость альвеол уменьшается, что ведет к возбуждению рецепторов спадения. Поскольку растяжимость гиперемированных участков легкого значительно понижена, активация возбуждающих вдох рецепторов не снижается даже при сильном вдохе. Во всех этих случаях другой рефлекс – Геринга–Брейера – инспираторно-тормозящий – оказывается менее эффективным, поскольку легочные альвеолы не растягиваются в достаточной степени.

2. Возбуждение рецепторов интерстициальной ткани легких (j-рецепторов). Вблизи капиллярных сосудов малого круга кровообращения в толще интерстициальной ткани легких существуют j-рецепторы, которые возбуждаются при увеличении объема интерстициальной жидкости в стенках альвеол. Повышение активности этих рецепторов также сопровождается возбуждением центра

Все патологические процессы, ведущие к застойным явлениям в легких (пневмония, недостаточность сердца), могут приводить к длительному возбуждению j-рецепторов и повышенной стимуляции дыхательных нейронов. При раздражении этих рецепторов возникает частое и поверхностное дыхание, а также рефлекторная бронхоконстрикция.

3. Возбуждение ирритантных рецепторов, расположенных в эпителии *и субэпителиальном слое всех воздухоносных путей. Эти* нервные окончания обладают свойствами одновременно механо- и хеморецепторов. Они раздражаются при достаточно сильных изменениях объема легких, причем как при увеличении, так и при уменьшении. Кроме того, раздражителями ирритантных рецепторов могут являться пылевые частицы, пары едких веществ во вдыхаемом воздухе, избыточное накопление слизи в воздухоносных путях, а также некоторые биологически активные вещества, в частности гистамин. При раздражении ирритантных рецепторов трахеи возникает кашель, а если раздражаются рецепторы бронхов, усиливается секреторная активность, что может способствовать развитию одышки. Сильное возбуждение ирритантных рецепторов возможно *при бронхитах, пневмониях, бронхиальной астме, пневмотораксе,* ателектазе, застое крови в малом круге кровообращения. При стимуляции этих рецепторов также может возникать рефлекторное сужение бронхов.

4. Рефлексы с барорецепторов аорты и сонной пазухи. Эти рефлексы включаются в патогенез одышки при кровопотере, шоке, коллапсе. При артериальном давлении 70 мм рт.ст. и ниже резко уменьшается поток импульсов, в норме оказывающих тормозящее влияние на центр вдоха (путем активизации центра выдоха).

5. Рефлексы с хеморецепторов аорты и сонной пазухи. При снижении в крови напряжения O_2, повышении напряжения CO_2 или же *увеличении концентрации ионов водорода происходит усиленное* возбуждение рецепторов, заложенных в аортальном и каротидном тельцах, и как следствие – усиленное возбуждение центра вдоха. Этот механизм играет большую роль в развитии одышки при ацидозе, недостаточности дыхания, при анемии и т.д.

6. *Непосредственная стимуляция нейронов дыхательного* центра. В продолговатом мозге имеются хеморецепторы, избирательно чувствительные к ионам водорода, сильное возбуждение которых при гиперкапнии (ацидозе) тоже способствует развитию одышки.

7. Рефлексы с дыхательных мышц. Ощущение недостаточности дыхания может возникнуть при чрезмерном растяжении межреберных мышц и сильном возбуждении рецепторов растяжения, импульсация с которых поступает в высшие отделы головного мозга. Этот механизм включается во время выполнения тяжелой физической работы, требующей значительного напряжения инспираторных

мышц для обеспечения соответствующей вентиляции, а также при уменьшении эластичности легких, сужении верхних дыхательных путей. В эксперименте такая одышка возникает у испытуемых при дыхании через маску или в плотно облегающей одежде, стесняющей движение грудной клетки.

8. Стимуляция дыхательного центра продуктами собственного метаболизма. Речь идет о накоплении углекислоты, кислых продуктов обмена и снижении 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, который носит активный характер и совершается при участии экспираторных мышц. Однако в некоторых случаях может преобладать либо вдох, либо выдох, и тогда говорят об *инспираторной* (затруднен и усилен вдох) или *экспираторной* (затруднен и усилен выдох) одышке. Инспираторная одышка наблюдается, например, в первой стадии асфиксии, при общем возбуждении центральной нервной системы, физической нагрузке у больных с недостаточностью кровообращения, при пневмотораксе. Экспираторная одышка встречается реже и возникает главным образом при бронхиальной астме, эмфиземе, когда при выдохе увеличивается сопротивление току воздуха в нижних дыхательных путях.

Если одышка вызвана наличием препятствия для прохождения воздуха в верхних дыхательных путях, то наблюдается стенотическое дыхание.

НАРУШЕНИЯ НЕРЕСПИРАТОРНЫХ ФУНКЦИЙ ЛЕГКИХ

Легкие выполняют не только функцию газообмена между кровью и воздухом, но и многообразные другие, так называемые нединамические функции, которые могут нарушаться при развитии в легких различных патологических процессов (воспаления, отека, эмфиземы, склероза и др.).

Легкие выполняют прежде всего защитную функцию. Обладая огромной суммарной площадью (50–100 м^2), они представляют самую большую поверхность организма, соприкасающуюся со все более агрессивной окружающей средой. Легкие способны задерживать вредные механические и токсические продукты, поступающие с вдыхаемым воздухом (задерживаются до 90% частиц диаметром больше 2 мкм). Осевшие в легких частицы со стенок бронхов удаляются с восходящим током слизи (мукоцилиарный транспорт). Слизь оттекает вверх благодаря ритмичным движениям огромного числа тонких ресничек, работа которых может быть парализована некоторыми токсическими продуктами. Частицы же, оседающие в альвеолах, преимущественно поглощаются макрофагами, которые в дальнейшем покидают легкие с током крови или лимфы.

Очистительная (фильтрационная) функция – легкие способны очищать кровь от различных механических примесей – капель жира, мелких тромбов, микробов и т.п. Все это задерживается в легких, подвергается деструкции и метаболизму.

Экскреторная функция легких проявляется в выведении ряда летучих метаболитов (например, ацетона, аммиака и др.) или экзогенных веществ (алкоголь, бензол и др.), что имеет значение при интоксикациях.

С другой стороны, очень интенсивно может осуществляться всасывательная функция легких. Многие жиро- и водорастворимые вещества, главным образом летучие, аэрозоли, способны с большой скоростью всасываться легкими. Ингаляционный путь введения применяется для ряда лекарственных препаратов.

Легкие выполняют важные метаболические функции, участвуя в обмене *белков, жиров и углеводов. Они исключительно богаты липолитическими* и протеолитическими ферментами и по интенсивности обмена липидов могут сравниться с печенью. Легкие регулируют поступление жира в артериальную кровь, поскольку в них задерживается и метаболизируется часть хиломикронов, поступающих из кишечника по лимфатическим сосудам. *Они могут синтезировать жирные кислоты и фосфолипиды*, в частности дипальмитоилфосфатидилхолин, входящий в состав сурфактантов. Существенную роль играет также синтез белков, так как структурная основа легких образована коллагеном и эластином. Нарушение синтеза, усиленный распад или гиперпродукция этих белков могут лежать в основе развития эмфиземы и пневмосклероза. Большое значение имеет также обмен углеводов, особенно выработка мукополисахаридов, входящих в состав бронхиальной слизи.

В легких происходит обмен многих веществ, влияющих на сосуды. При этом надо иметь в виду, что только через эти органы проходит вся кровь и именно в них сосредоточена значительная часть всех сосудистых эндотелиальных клеток организма, и поэтому они лучше всего подходят для превращений циркулирующих в крови веществ. Многие вазоактивные вещества *полностью или частично теряют активность при прохождении через сосуды* легких. На 80% в них может инактивироваться брадикинин. Легкие являются главным органом, освобождающим кровь от серотонина путем его захвата и депонирования. В легких серотонин может частично поступать в кровяные пластинки, при анафилаксии он освобождается. Здесь находятся также ферменты, инактивирующие простагландины E_1, F_2 и $F_{2\alpha}$ и частично (до 30%) захватываются норадреналин и гистамин. В легочных сосудах обладающий прессорным действием полипептид ангиотензин I под влиянием конвертирующего фермента превращается в ангиотензин II, примерно в 30 раз более активный, чем его предшественник. Легкие играют важную роль в поддержании фибринолитической и антикоагулянтной активности крови. В интерстиции легких присутствует большое количество тучных клеток, содержащих гепарин. Легкие принимают участие в детоксикации ряда лекарственных препаратов (*аминазин*, сульфаниламиды и др.).

Известна также роль легких в терморегуляции. При низкой температуре влажного воздуха в легких активируются процессы биологического окисления

(в частности, β-окисления липидов) и увеличивается теплопродукция. Одновременно происходит снижение капиллярного кровотока в малом круге и уменьшение теплоотдачи через легкие.

Наконец, надо отметить, что легкие являются резервуаром крови благодаря выраженной способности сосудов малого круга изменять свой объем даже при незначительных изменениях давления в них. Легкие играют определенную роль и в поддержании водного баланса, поскольку с выдыхаемым воздухом удаляется из организма и вода.

Нарушение всех этих важных для организма нереспираторных функций легких может быть причиной развития в организме самых разнообразных патологических процессов.

Глава XXI. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Функция пищеварительной системы обеспечивает поступление организм и превращение в нем до простых химических соединений, способных усваиваться, пищи и воды, необходимых для поддержания жизни и снабжения энергетическим и пластическим материалами.

Между различными отделами пищеварительной системы существует взаимосвязь и преемственность в работе, обусловленная непрерывностью пищевого канала, а также общностью нервных и гуморальных механизмов регуляции. Особенно наглядно эта связь проявляется в условиях патологии, когда расстройство функции одного отдела пищеварительной системы влечет за собой нарушение деятельности других.

НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ В ПОЛОСТИ РТА

Классические исследования И.П.Павлова и его учеников показали, что полость рта, являясь первым отделом пищевого канала, находящим в соприкосновение с пищей, особенно богата рецепторами, реагирующими на физические свойства и химический состав пищевых продуктов. Эти рецепторы являются источником рефлексов, не только регулирующих пищеварение в полости рта, но и влияющих *на функции нижележащих отделов пищеварительной системы*.

В полости рта пища измельчается зубами и смачивается слюной. Нарушение измельчения пищи (жевания) возникает в результате повреждения или отсутствия зубов, нарушения функции жевательных мышц или поражения височно-нижнечелюстных суставов. Частыми повреждения или потери зубов чаще всего являются кариес или пародонтит. К нарушению жевания могут привести также заболевания слизистой оболочки полости рта.

В полости рта обитает около 30 различных видов микроорганизмов, среди которых немало патогенных. Кариозные зубы, флора десневых карманов при пародонтите, как и тонзиллит, могут вести к сенсибилизации организма или даже являются источником оральной сепсиса. Вместе с тем в полость рта поступает целый ряд защитных факторов, источниками которых служат слюна и эмигрирующие лейкоциты. В их числе следует назвать *антибактериальные ферменты*: лизоцим, РНКазу, ДНКазу и пероксидазу. Защитную роль играют также иммуноглобулины слюны.

КАРИЕС ЗУБОВ

Кариес зубов — патологический процесс, характеризующийся прогрессирующей деструкцией твердых тканей зуба (эмали и дентина)

с образованием дефекта в виде полости. Распространенность кари зубов у населения в некоторых районах земного шара дос 100%.

Этиология. Основной причиной возникновения кариеса являются микроорганизмы зубного налета, разрушающие тверд ткани зубов. Особое значение придают стрептококкам гр пы А (*Streptococcus mutans*). Этиологическая роль микроорган подтверждается тем, что у гнотобионтов (безмикробных живот кариес воспроизвести не удается. Образованию налета и дейс микроорганизмов способствует несоответствие сложивш в процессе эволюции структурных и функциональных особенно зубочелюстной системы характеру питания современного чел (пища, обработанная механически и термически, дефицитна ряду компонентов, в частности, по некоторым минеральным ве твам и аминокислотам).

Патогенез. В патогенезе кариеса важную роль играют проц возникающие на поверхности эмали, соприкасающейся с пол и омываемой слюной. Слюна оказывает на эмаль зубов защит действие (очищающее, буферное, антимикробное и реминера зирующее). Нарушение слюноотделения способствует образова на поверхности эмали зубного налета, состоящего главным обр из адгезивных полигликанов, синтезируемых из глюкозы содер щимися в налете микроорганизмами (до 250 млн в 1 мг сухого ве ства). Последние переваривают остатки пищи (особенно угле ной) с образованием органических кислот, растворяющих минер ные соли эмали (кристаллы гидроксиапатита). Не случайно ат тирпация главных слюнных желез у животных, оперативное уд ние их у человека, а также ксеростомия (см. ниже) способствуют р витию кариеса зубов. Установлено, что растворению минерал солей предшествует разрушение микроорганизмами органиче элементов эмали (пластинки, оболочки призм). Образующи продукты белкового распада могут служить хелаторами (компле образователями), мобилизующими кальций из кристаллов гидр сиапатита эмали и дентина.

Наряду с описанным экзогенным звеном в патогенезе карие важную роль играют эндогенные процессы на пути пульпа – тверд ткани зуба. Установлено, что в дентинных трубочках, в которых р положены отростки одонтобластов, а также в эмали циркулир зубная лимфа, происходящая из пульпы и обеспечивающая питан твердых тканей зуба.

Важнейшим компенсаторным механизмом при разрушении зуб кариозным процессом является образование одонтобластами со стороны пульпы вторичного, заместительного дентина. Повтор травмы постоянно растущих резцов у грызунов рефлекторно вы ют гипертрофию слюнных желез, которая сопровождается ускор ным ростом зубов (новообразованием дентина и эмали) и повыше ем их устойчивости к кариесу. Следует полагать, что сходный мех

цесс включает защитное новообразование вторичного дентина при разрушении твердых тканей зубов кариозным процессом.

Известную роль в патогенезе кариеса зубов играют также наследственная предрасположенность и снижение иммунной и неспецифической резистентности организма.

ПАРОДОНТОЗ

Пародонтоз – воспалительно-дистрофический процесс, поражающий пародонт, т.е. комплекс тканей, окружающих корень зуба (периодонт, костную ткань зубной альвеолы, десну, надкостницу). Он наблюдается у 30–50% людей в возрасте после 30 лет и проявляется *резорбцией зубных альвеол, гноетечением из десневых карманов*, расшатыванием и выпадением зубов.

В **этиологии** пародонтоза важную роль играет эмоциональное перенапряжение, а также другие чрезвычайные (стрессорные) воздействия. В связи с этим пародонтоз нередко рассматривают в числе «болезней адаптации». В качестве этиологических факторов выступают также понижение общей физической и жевательной нагрузки, *микрофлора зубного налета и десневых карманов, нарушение питания*, особенно недостаток аскорбиновой кислоты и рутина (витамина Р).

Как показали исследования последних лет, решающую роль в **патогенезе** пародонтоза играют нервно-дистрофический фактор, а также изменения функции слюнных желез. В условиях неадекватного трофического обеспечения ткани пародонта повреждаются ферментами слюны (*калликреин, РНКаза и др.*), а также активными факторами лейкоцитов, оказывающими трофическое и защитное воздействие на нормальные ткани полости рта. Расстройство слюноотделения и микрофлора способствуют образованию зубного камня, нарушающего кровоснабжение тканей пародонта. В патогенезе пародонтоза важное значение придают иммунному повреждению тканей, действию бактериальной и лейкоцитарной коллагеназы, *а также эндокринным нарушениям (гипогонадизм, гипотиреоз, гипоинсулинизм, гиперпаратиреоз*, понижение инкреторной функции слюнных желез).

В эксперименте пародонтоз воспроизводится при помощи нейрогенных, эндокринных, алиментарных и иммунных воздействий.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИЙ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Кроме пищеварительной функции слюна играет важную роль среды, омывающей зубы и слизистую оболочку полости рта и оказывающей защитное и трофическое действие. Так, фермент слюны *калликреин* регулирует микроциркуляторное кровообращение в тканях слюнных желез и слизистой оболочке полости рта. Однако в условиях избыточной продукции ферментов или повышенной чувствительности к ним тканей они могут оказывать патогенное *действие. Например, образующиеся под действием калликреина*

кинины способствуют развитию воспаления, а избыток нуклеаз может вести к снижению регенераторного потенциала тканей и способствовать развитию дистрофии.

Повышение слюноотделения (гиперсаливация) наблюдается при воспалении слизистой оболочки полости рта (стоматите, гингивите). Важным источником рефлекторных воздействий на слюнные железы являются зубы, пораженные патологическим процессом. Гиперсаливация наблюдается также при заболеваниях органов пищеварения, рвоте, беременности, действии парасимпатомиметиков, отравлении фосфорорганическими ядами и БОВ.

Повышение скорости секреции слюны сопровождается увеличением концентрации Na^+ и хлоридов и снижением концентрации K^+ в слюне. Общая молярная концентрация неорганических компонентов слюны при этом возрастает (закон Гейденгайна). Увеличение секреции слюны может привести к нейтрализации желудочного сока и нарушению пищеварения в желудке.

Понижение секреции слюны (гипосаливация) отмечается при инфекционных и лихорадочных процессах, обезвоживании, под действием веществ, выключающих парасимпатическую иннервацию (атропин и др.), а также при возникновении в слюнных железах воспалительного процесса [сиалоаденит, инфекционный и эпидемический (вирусный) паротит и субмаксиллит]. Гипосаливация затрудняет акт жевания и глотания, способствует возникновению воспалительных процессов в слизистой оболочке полости рта и проникновению инфекции в слюнные железы, а также развитию кариеса зубов.

Из слюнных желез выделен инкрет — *паротин*, снижающий уровень кальция в крови и способствующий росту и обызвествлению зубов и скелета (Ито, 1969; Сукманский О.И., 1982). Кроме паротина, из слюнных желез выделены нейротрофические факторы — *фактор роста нервов и нейролейкин*; фактор роста эпидермиса (*урогастрон*), активирующий развитие тканей эпителиального происхождения и тормозящий желудочную секрецию; *эритропоэтин, колониестимулирующий и тимотропный факторы*, влияющие на систему крови; *калликреин, ренин и тонин*, регулирующие сосудистый тонус и микроциркуляцию; инсулиноподобное вещество, *глюкагон* и др. Паротин и другие инкреты слюнных желез выделяются не только в кровь, но и в слюну. Поэтому нарушения слюноотделения могут отражаться на инкреции слюнных желез. С понижением выработки паротина связывают развитие ряда заболеваний (хондродистрофия плода, деформирующий артрит и спондилит, пародонтит), а также эпидемических поражений органов движения и опоры (болезнь Кашина–Бека). К явлениям гиперсиалоаденизма относят симметрические невоспалительные припухания слюнных желез при сахарном диабете, гипогонадизме и других эндокринных расстройствах. Некоторые из этих форм гипертрофии слюнных желез расценивают как компенсаторные.

НАРУШЕНИЯ ГЛОТАНИЯ

Глотание – сложный рефлекторный акт, обеспечивающий поступление пищи и воды из полости рта в желудок. Его нарушение (*дисфагия*) может быть связано с расстройством функции тройничного, подъязычного, блуждающего, языкоглоточного и других нервов, а также нарушением работы глотательных мышц. Затруднение глотания наблюдается при врожденных и приобретенных дефектах твердого и мягкого неба, а также при поражениях дужек мягкого неба и миндалин (*ангина, абсцесс*). Акт глотания может нарушаться в вследствие спастических сокращений мышц глотки при бешенстве, столбняке и истерии. Заключительным (непроизвольным) этапом акта глотания является продвижение пищевых масс по пищеводу под влиянием перистальтических сокращений его мышечной оболочки. Этот процесс может нарушаться при спазме или параличе мышечной оболочки пищевода, а также при его сужении (ожог, сдавление, дивертикул и др.).

НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ В ЖЕЛУДКЕ

Основными функциями желудка являются секреторная и моторная, обеспечивающие химическую и физическую обработку пищи, депонирование химуса и транспортировку его в кишки. Желудок выполняет также инкреторную, всасывательную и экскреторную функции.

Нарушение секреторной функции желудка возникает при органических поражениях (изменение числа, гипертрофии или атрофии клеток) желудочных желез, а также при изменении их функциональной активности. Так, среднее число париентальных клеток желудочных желез составляет у здорового человека $0{,}82 \cdot 10^9$. Оно увеличивается при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и снижается при язвенной болезни, раке желудка и особенно при пернициозной анемии.

Функциональная активность желез желудка (собственно желудочных, кардиальных и пилорических) определяется тонусом блуждающих нервов, стимулирующих выработку секрета с увеличенным содержанием соляной кислоты и протеаз.

Главным и наиболее мощным стимулятором желудочной фазы секреции (особенно выделения соляной кислоты) является гастрин, вырабатываемый G-клетками слизистой оболочки желудка и представляющий собой полипептид, состоящий из 17 аминокислот. Продукция гастрина активируется раздражением блуждающего нерва, а также путем химической и механической стимуляции привратниковой пещеры (antrum pilloricum) пищей и продуктами ее переваривания. Выброс гастрина тормозится при снижении антрального pH до 2,0. При синдроме Золлингера–Эллисона (см. ниже) он увеличивается до 800–60 000 пг/мл, а при пернициозной анемии – до 500–9000 пг/мл.

Стимулировать желудочную секрецию может также *холецистокинин*, вырабатывающийся в слизистой оболочке тонкой кишки

и сходный по строению с гастрином. Однако большие концентрации холецистокинина тормозят ее, конкурируя с гастрином. Физиологическая активность главных и париетальных клеток желудочных желез повышается также под влиянием гормонов гипофиза (кортикотропина, соматотропина), надпочечников (гликокортикоиды), щитовидной и околощитовидных желез, инсулина.

Фактором, тормозящим желудочную секрецию, является *гастроингибирующий пептид* (ГИП), выделенный из слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. ГИП активирует освобождение инсулина. Он угнетает секрецию соляной кислоты и моторику желудка, активирует кишечную секрецию. Выделяется ГИП под влиянием повышения уровня глюкозы в крови и поступления триглицеридов в тонкую кишку. Предполагают, что избыточное образование гастроингибирующего пептида у людей с удаленным желудком играет важную роль в развитии у них демпинг-синдрома (слабость, гипогликемия и другие расстройства после приема пищи). Избыточная продукция ГИП установлена при ожирении. Подобное ГИП антисекреторное действие оказывают близкие к нему по химическому строению *секретин, глюкагон и вазоактивный интестинальный полипептид* (ВИП). Тормозят желудочную секрецию также *калликреин* и фактор роста эпидермиса (*урогастрон*), вырабатывающиеся в слюнных железах.

Нарушение отделения желудочного сока (в нормальных условиях вырабатывается около 2 л желудочного сока за сутки) может выражаться в виде гипер- и гипосекреции его.

Гиперсекреция желудочного сока характеризуется обычно не только увеличением количества секрета, но и повышением выработки соляной кислоты (*гиперхлоргидрия*). При этом увеличивается как базальная, так и максимальная секреция желудка, вызванная внутримышечным введением больному пентагастрина (6 мкг/кг) или гистамина дигидрохлорида (24 мкг/кг) (табл. 6).

Таблица

Базальная и максимальная секреция желудка

Состояние секреции	Секреция					
	базальная			максимальная		
	количество секрета, мл/ч	HCl		количество секрета, мл/ч	HCl	
		ммоль/ч	ммоль/л		ммоль/ч	ммоль/л
Норма	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 язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, при антральном гастрите, пилороспазме и пилоростенозе, под влиянием охлаждения, алкоголя, горячей пищи и некоторых лекарственных препаратов (*салицилаты, инсулин*, бутадион, кортизон и др.).

Сопровождаясь повышением кислотности и переваривающей способности желудочного сока, гиперсекреция может вызвать повреждение слизистой оболочки желудка (от легких диффузных изменений до острых эрозивных поражений).

Гипосекреция желудочного сока обычно сочетается с понижением кислотности желудочного содержимого (hypoaciditas). Понижение секреции желудочного сока наблюдается при остром и хроническом гастрите, опухолях желудка, обезвоживании организма.

Об анацидном состоянии говорят тогда, когда в желудочном соке отсутствует свободная соляная кислота (*ахлоргидрия*). Если железы желудка утрачивают способность выделять соляную кислоту и ферменты, то говорят об *ахилии* (отсутствие сока).

Гипосекреция, сочетаясь с гипоацидным состоянием, ведет к снижению переваривающей способности желудочного сока. Вследствие снижения бактерицидного действия соляной кислоты возможно развитие процессов брожения и гниения.

Нарушение двигательной функции желудка выражается изменениями перистальтики (гипер- и гипокинез) и мышечного тонуса (гипер- и гипотония) (рис. 21.1), нарушением эвакуации пищевых масс из желудка, рвотой.

Усиление перистальтики (гиперкинез) обычно обусловлено увеличением числа импульсов, поступающих к мышечной оболочке желудка по волокнам блуждающего нерва, или повышением его раздражимости.

В механизме нарушения двигательной функции желудка важную роль играют расстройства гуморальной регуляции. Установлено, что моторика желудка активируется *мотилином* – пептидом, состоящим из 22 аминокислот и вырабатывающимся энтерохромаффинными клетками тонкой кишки. Продукция мотилина усиливается при

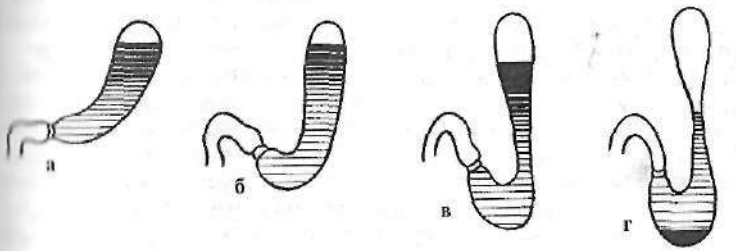


Рис. 21.1. *Форма желудка в зависимости от его мышечного тонуса:*
а – гипертоническая; б – нормотоническая; в – гипотоническая; г – атоническая (по Д.И.Степанову, 1963).

ощелачивании содержимого двенадцатиперстной кишки и тормозится при низком дуоденальном pH. В крови здоровых людей концентрация мотилина составляет 5–300 пмоль/л и увеличивается при поносе.

Повышению перистальтики способствуют грубая пища, алкоголь, холиновые вещества, гистамин, а также тревога, гнев.

Повышение двигательной функции желудка может наблюдаться при гастрите и язвенном поражении желудка, а также при почечной или печеночной колике. Оно может вести к спастическим сокращениям отдельных групп мышечных волокон, которые являются главным источником желудочной боли.

Усиление перистальтики желудка обычно сопровождает повышение кислотности желудочного сока. При этом кислые пищевые массы, попадая в двенадцатиперстную кишку, вызывают длительное закрытие привратника и замедление эвакуации желудочного содержимого (энтерогастральный рефлекс).

Тормозят двигательную активность желудка гастроингибирующий и вазоактивный интестинальный пептиды, секретин, которые также вырабатываются в тонкой кишке.

Раздражение симпатических нервов, а также катехоламины снижают силу и ритм сокращений неисчерченной мышечной ткани желудка.

Снижение двигательной функции желудка (гипокинез) чаще всего наблюдается при гастрите, а также при спланхно- и гастроптозе, похудании и ослаблении общего тонуса организма. Понижению моторики желудка способствуют повышенное содержание жира в пище, неприятные вкусовые ощущения, страх, печаль. В эксперименте гипокинез желудка можно вызвать ваготомией или удалением привратниковой части желудка собаки с наложением дуоденогастрального или еюногастрального соустья (Лондон Е.С., 1903, 1913). При дуоденогастральном соустьи нарушение моторики менее выражено.

Особо следует отметить ослабление функции желудочно-пищеводного соединения (нижнего пищеводного сфинктера), которое приводит к рефлюксу желудочного содержимого в пищевод и возникновению изжоги (pyrosis) – чувства жжения в надчревной области и за грудиной.

Тяжелым расстройством моторики, ведущим к нарушению эвакуации пищевых масс из желудка, является пилороспазм. Наблюдается он при язвенной болезни, некоторых видах гастрита и пилородуоденита, полипозе желудка и других заболеваниях органов брюшной полости и сопровождается компенсаторным усилением перистальтики и гипертрофией мышечной оболочки желудка. К явлениям пилороспазма может присоединиться гипертрофический стеноз привратника (у детей в возрасте от 10 дней до 4 мес.).

К нарушениям двигательной функции желудка относятся также рвота и отрыжка.

Рвота (vomitus) – сложный рефлекторный акт, в результате которого содержимое желудка (и кишок) извергается наружу через рот. Рвоте обычно предшествуют тошнота (nausea), саливация, учащенное дыхание и сердцебиение. Начало рвотных движений сопровождается чувством слабости, бледностью, потоотделением, брадикардией и снижением артериального давления. Происходит глубокий вдох, опускается надгортанник и поднимается гортань, что предохраняет дыхательные пути от попадания в них рвотных масс. В акте рвоты важную роль играет сокращение диафрагмы и мышц передней стенки живота, которое сопровождается антиперистальтическими сокращениями мышц желудка при закрытом привратнике. После рвоты артериальное давление восстанавливается и наблюдается тахикардия.

Рвотный центр расположен в продолговатом мозге, вблизи чувствительного ядра блуждающего нерва. Он может возбуждаться импульсами из желудка и кишок (растяжение, недоброкачественная пища, токсические вещества), печени, почек, матки (неукротимая рвота беременных), вестибулярного лабиринта (кинетоз), а также высших нервных центров (в ответ на неприятные запахи, зрительные и словесные образы). Возможно прямое механическое (повышение внутричерепного давления) или химическое (недостаточность почек, алкалоз, дигиталис, апоморфин и др.) раздражение рвотного центра. Основным афферентным путем рвотного рефлекса служат желудочные ветви блуждающего нерва и органов брюшной полости, эфферентным – диафрагмальный и блуждающий нервы.

Рвота часто имеет защитное значение, освобождая желудок от недоброкачественной пищи или токсических веществ. Вместе с тем длительная неукротимая рвота ведет к потере организмом воды, хлоридов и ионов водорода, в результате чего развиваются обезвоживание и ахлоридная кома с явлениями алкалоза, а в хронических случаях – истощение организма.

Отрыжка (eructatio) возникает вследствие выхода из желудка проглоченного воздуха или газов, образовавшихся в результате бродильных или гнилостных процессов (углекислота, сероводород, метан и др.).

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Язвенная болезнь характеризуется появлением дефектов на слизистой оболочке желудка или двенадцатиперстной кишки и носит хронический характер. Распространенность язвенной болезни резко возросла за последние 100 лет. В отдельных странах ею страдает до 10–15% взрослого населения. Однако в последние десятилетия частота возникновения язвенной болезни в ряде развитых государств стала снижаться, что связывают с повышением употребления ненасыщенных жирных кислот.

Этиология. В этиологии язвенной болезни большое значение имеют чрезвычайные воздействия на организм: психическая травма,

эмоциональное и физическое перенапряжение, различные стрессовые ситуации. Этот вывод был сделан на основании данных о высокой заболеваемости язвенной болезнью, полученных в период Второй мировой войны.

К.М.Быков (1948) в эксперименте на собаках и кошках показал, что «срывка» высшей нервной деятельности приводит к нарушению моторной и секреторной функций желудка, а в ряде случаев и к образованию дефектов его слизистой оболочки. Язву в эксперименте можно получить при помощи различных стрессорных воздействий (обездвиживание, болевая травма и др.).

Известную этиологическую роль играют местные неблагоприятные воздействия на желудок и погрешности в питании — нерегулярный прием пищи, употребление чрезмерно горячей еды, алкоголя, злоупотребление острыми блюдами, диета с высокой концентрацией поваренной соли, курение. Определенную роль играет наследственное предрасположение, в частности преобладание тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы. Роль грубой, неадекватной пищи в возникновении язвенных поражений была доказана в эксперименте Л.Ашоффом. Предварительное голодание животных способствует воспроизведению у них язв путем стрессорных и других воздействий.

В последние годы предполагают этиологическую роль в развитии язвенной болезни инфекционных возбудителей (вируса герпеса, а также грамотрицательной спиральной бактерии *Campylobacter pylori*). Получены данные о нарушении последним возбудителем защитного слизистого барьера.

Патогенез. В патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки основное значение имеет нарушение равновесия между повреждающими (агрессивными) и защитными факторами (рис. 21.2). К факторам агрессии относят действие кислого желудочного сока (кислотно-пептический фактор), механическое, термическое и химическое повреждение слизистой желудка (токсинами, микроорганизмами, неадекватной пищей, лекарственными веществами и т.д.). Защитную роль играют слизистый барьер, препятствующий обратной диффузии H^+-ионов и их повреждающему действию, адекватное кровоснабжение и высокий регенеративный потенциал слизистой оболочки, простагландины, тучные клетки. Такую же роль выполняет нейтрализация кислого секрета слюной и панкреатическим соком, а также антродуоденальное торможение[1].

Роль кислотно-пептического фактора подтверждается тем, что у многих больных при локализации язвы в двенадцатиперстной кишке и препилорической части желудка повышены кислотность и переваривающая способность желудочного сока. В эксперименте

[1] В норме, когда pH в антральном отделе желудка снижается до 2–2,5, происходит торможение образования гастрина и прекращается продукция HCl. «Кислотный тормоз» срабатывает и при снижении pH до 4,0 в двенадцатиперстной кишке.

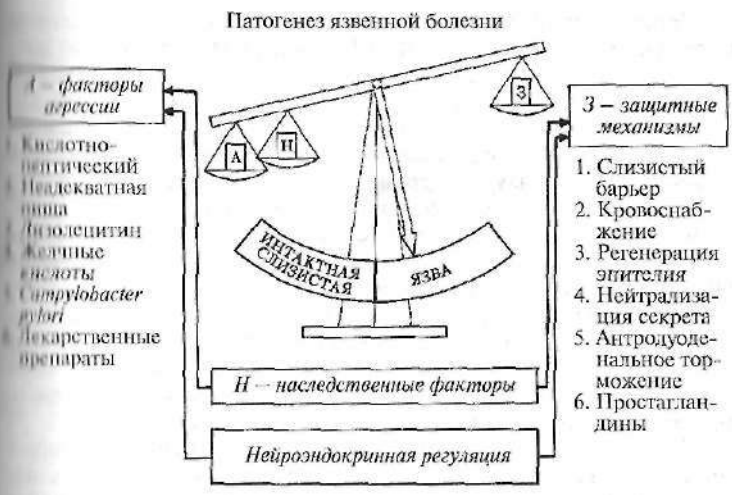


Рис. 21.2. Условное изображение равновесия между защитными механизмами и факторами агрессии в патогенезе язвенной болезни.

образование язвы желудка и двенадцатиперстной кишки у животных можно вызвать при помощи веществ, усиливающих желудочную *секрецию и повышающих кислотность желудочного сока* (пентагастрин, гистамин, резерпин, атофан), а также при помощи хронического раздражения блуждающего нерва, стимулирующего желудочную секрецию и выработку гастрина.

Язва чаще локализуется в тех отделах (малая кривизна, привратниковая часть), которые содержат сравнительно мало париетальных клеток, продуцирующих соляную кислоту, и, следовательно, менее приспособлены к действию кислого желудочного сока.

Важную защитную роль играет слизь, покрывающая слизистую *оболочку желудка. В филогенезе у человека сформировался слабый* слизистый барьер желудка, свойственный растительноядным млекопитающим, а по высокому кислотовыделению (индуцированному мясной пищей) человек близок к плотоядным (Могильная Г.М., Шубич М.Г., 1984). В эксперименте на животных образование язвы можно вызвать, вводя в желудок салицилаты, желчные кислоты и другие вещества, нарушающие слизистый барьер. При этом язвенный дефект формируется под влиянием ионов водорода и пепсина, проникающих в слизистую оболочку.

Решающую роль в сохранении высокой резистентности слизистой оболочки желудка играет адекватное нервно-трофическое обеспечение. С ним связано быстрое (за 4–6 дней) обновление поверхностных клеток желудка, установленное при помощи современных радиоавтографических методов.

Согласно кортико-висцеральной теории патогенеза язвенной болезни, сформулированной К.М.Быковым и И.Т.Курциным (1949), пусковым фактором в развитии заболевания являются нарушения высшей нервной деятельности, возникающие под действием длительных неблагоприятных экстеро- и интероцептивных влияний. В результате нарушаются взаимоотношения между корой большого мозга и подкорковыми центрами. Это, в свою очередь, ведет к дезинтеграции вегетативной нервной системы, повышению секреции желудочного сока, длительному спазму сосудов и мышечной оболочки желудка и к развитию дистрофических процессов в слизистой оболочке. Исследования последних лет позволяют дополнить положения кортико-висцеральной теории представлением о том, что сигнализация от внутренних органов первоначально возбуждает соответствующие подкорковые структуры головного мозга и уже затем за счет активации эмоциональных возбуждений, распространяется на кору большого мозга.

Важную роль в патогенезе язвенной болезни придают гуморальным нарушениям. У больных язвенной болезнью отмечают увеличение концентрации *гистамина* в крови и в слизистой оболочке желудка, а также снижение активности гистаминазы. Предполагают, что, воздействуя на H_2-рецепторы, гистамин повышает продукцию соляной кислоты париетальными клетками и нарушает микроциркуляцию.

Установлено обострение или появление новых язв в желудке или двенадцатиперстной кишке при длительном введении с лечебной целью *гликокортикоидов* или *кортикотропина*. В опытах на собаках показано, что эти гормоны повышают секрецию и кислотность желудочного сока и снижают содержание слизи, играющей защитную роль. Они также тормозят синтез белков и регенерацию клеток. Хорошо известно увеличение продукции этих гормонов при стрессорных воздействиях, играющих роль этиологического фактора в развитии язвенной болезни. Полагают также, что при язвенной болезни возникает *недостаток минералокортикоидов*, следствием которого является увеличение концентрации плазменного и внутриклеточного калия.

Описано развитие язвы в желудке и двенадцатиперстной кишке при гастринпродуцирующей опухоли (гастринома) поджелудочной железы или желудка (синдром Золлингера–Эллисона), а также при инсуломе и опухолях околощитовидных желез.

Простагландины $ПГЕ_1$ и $ПГЕ_2$, оказывая ингибирующее действие на желудочную секрецию, предотвращают развитие экспериментальных язв желудка у крыс. Это действие осуществляется путем угнетения аденилатциклазы и образования цАМФ в слизистой оболочке желудка. Тормозят ульцерогенез также *эстрогены, секретин и фактор роста эпидермиса* (ФРЭ). Протективный эффект ФРЭ связан с трофическим (стимулирующим пролиферацию) действием, торможением секреции соляной кислоты и стимуляцией

синтеза гликозаминогликанов слизи. Установлено, что у больных с активным язвенным процессом снижена концентрация ФРЭ в слюне.

Таким образом, в патогенезе язвенной болезни важную роль играют нейрогенные (особенно трофические) и гуморальные нарушения. Проявление этих нарушений в виде язвы желудка и двенадцатиперстной кишки обусловлено местными неблагоприятными воздействиями и наследственно-конституциональными особенностями.

НАРУШЕНИЯ КИШЕЧНОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ

Кишки выполняют секреторную, моторную, всасывательную, инкреторную и экскреторную функции.

В кишках осуществляется дистантное (полостное) и мембранное (пристеночное) пищеварение. В последние годы выделяют также этап, промежуточный между полостным и мембранным пищеварением: гидролиз пищевых веществ в слое слизистых наложений. *Полостное пищеварение* происходит в просвете кишок и заключается в разрушении надмолекулярных систем и крупных молекул. *Мембранное* – на мембране столбчатых клеток кишечных ворсинок. Здесь проходят заключительные этапы гидролиза пищевых веществ и переход к всасыванию. Нарушение дистантного пищеварения зависит *прежде всего от расстройства выделения панкреатического сока и желчи.* В патологии мембранного пищеварения решающую роль играет нарушение продукции ферментов столбчатыми клетками.

Согласно современным представлениям, кишечные крипты (железы Либеркюна) принимают участие в выделении жидкого компонента кишечного сока *и не секретируют ферменты. Ферменты продуцируются столбчатыми* клетками кишечных ворсинок. Выделяясь на поверхности клеток, ферменты участвуют в мембранном пищеварении (Уголев А.М., 1960). Основным путем проникновения ферментов в кишечный сок является отторжение и распад столбчатых клеток (в нормальных условиях цикл их обновления составляет *3 дня). Следовательно, слизистую оболочку кишок в целом можно рас*сматривать как единый железистый аппарат.

Важнейшим отделом тонкой кишки является двенадцатиперстная кишка, в которую изливаются секрет дуоденальных желез, желчь, сок поджелудочной железы.

*Опыты Е.С.Лондона с полным или частичным удалением двенадцати*перстной кишки у животных впервые показали ее жизненно важное значение для организма. Установлено, что полная экстирпация двенадцатиперстной кишки у кошек и собак приводит к дуоденальной недостаточности, обусловленной преимущественно выпадением ее инкреторной функции *и характеризующейся глубокими нарушениями обмена веществ, функций* нервной и эндокринной систем (Уголев А.М., 1973). В двенадцатиперстной кишке вырабатываются секретин, холецистокинин, мотилин, гастроингибирующий и вазоактивный интестинальные пептиды и другие инкреты, регулирующие деятельность пищеварительной системы, а также описанные

А.М.Уголевым аэнтерин и динэнтерин, оказывающие влияние на аппетит, общие метаболические процессы и обладающие нейротропным, в частности гипоталамотропным, действием.

Нарушение пищеварения, связанное с нарушением выделения желчи и панкреатического сока. Отсутствие желчи (ахолия) или недостаточное ее поступление (гипохолия) в двенадцатиперстную кишку возникают вследствие нарушения желчеобразования и желчевыделения и сопровождаются нарушением переваривания и всасывания жиров, снижением перистальтики кишок и усилением в них процессов гниения и брожения (см. главу XXII – «Патологическая физиология печени»).

Серьезные нарушения пищеварения вызывают изменения панкреатической секреции, так как поджелудочная железа вырабатывает все основные пищеварительные ферменты. Основную массу белков панкреатического сока (свыше 70%) составляют 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.

Нарушение секреции панкреатического сока наблюдается при закупорке или сдавлении протока поджелудочной железы, муковисцидозе (кистозный фиброз поджелудочной железы), остром и хроническом панкреатите или дуодените, нарушении нервно-гуморальных механизмов регуляции панкреатической секреции. Секреторным нервом поджелудочной железы является блуждающий нерв; гуморальная регуляция осуществляется с помощью секретина, который активирует выделение воды и гидрокарбонатов, холецистокинина (панкреозимина), стимулирующего продукцию ферментов, и панкреатического полипептида, тормозящего ее.

При отсутствии панкреатического сока значительная часть жира не переваривается и выделяется с калом (*стеаторея*). Нарушение переваривания белков возникает при недостаточной выработке пептидаз поджелудочной железы, 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 протекает остро и может сопровождаться развитием панкреатического шока, опасного для жизни.

В **этиологии** панкреатита существенное значение придают злоупотреблению алкоголем и сопровождающему его пересаливанию

обильному приему жирной пищи, желчным камням и полипам протока поджелудочной железы, механическому повреждению поджелудочной железы и сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы при травмах и хирургических вмешательствах, инфекционному фактору (вирусный паротит и гепатит, Коксаки-вирусная и бактериальная инфекция), интоксикация, включая действие некоторых лекарственных средств (иммунодепрессанты, тиазиды, кортикостероиды и др.).

В **патогенезе** панкреатита важную роль играют повышение секреции панкреатического сока, нарушение оттока секрета, повышение давления в протоке поджелудочной железы, попадание в проток желчи и дуоденального химуса (содержащего энтерокиназу), нарушение микроциркуляции, трофики и барьерных свойств экзогенных панкреоцитов. Основным звеном патогенеза панкреатита является преждевременная активация ферментов (трипсина, калликреина, эластазы, фосфолипазы А) непосредственно в протоках и клетках железы, которая происходит под действием энтерокиназы, желчи или аутокаталитически, при повреждении панкреацитов (рис. 21.3). Следствием этого являются *аутолиз* ткани железы, некроз отдельных ее участков и образование токсических (лизолецитин) и биологически активных веществ, в числе которых находятся *кинины, обладающие мощным сосудистым и гипотензивным действием*. Выход пептидаз и других панкреатических ферментов в кровь приводит к тяжелым расстройствам *гемодинамики, дыхания*



Рис. 21.3. Патогенез острого панкреатита (по К.Н.Веремеенко, 1977).

и других жизненно важных функций (*панкреатический шок*). Важную роль в патогенезе указанных нарушений играет изменение равновесия между протеолитическими ферментами и их ингибиторами. Последние вырабатываются самой поджелудочной железой и другими органами (слюнные железы, легкие) и с успехом применяются для лечения панкреатита.

Определенное значение в патогенезе панкреатита, особенно хронического, принадлежит нарушениям кровообращения в поджелудочной железе (при атеросклерозе, гипертонической болезни), а также иммунологическому (аутоаллергическому) фактору, о чем свидетельствует обнаружение противопанкреатических антител в крови у некоторых лиц, больных холецистопанкреатитом.

НАРУШЕНИЕ МЕМБРАННОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ, ВСАСЫВАТЕЛЬНОЙ И ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИЙ КИШЕЧНИКА

Мембранное (пристеночное) пищеварение осуществляется ферментами, фиксированными на поверхности исчерченной каймы, образованной микроворсинками столбчатых клеток кишечных ворсинок. Характеризуется оно сопряженностью процессов ферментации пищевых веществ и их всасывания, высокой скоростью гидролиза и стерильностью, обусловленной небольшими размерами пор между микроворсинками (10–20 нм), в которые не могут проникнуть микроорганизмы. Ферменты мембранного пищеварения синтезируются внутри столбчатых клеток и транслоцируются на поверхность их клеточных мембран (олигосахаридазы, олигопептидазы, фосфатазы и др.), а также частично абсорбируются из химуса (панкреатическая амилаза, липаза и др.).

Расстройства мембранного пищеварения вызывают следующие факторы: нарушение структуры ворсинок и ультраструктуры поверхности столбчатых клеток, изменение ферментативного слоя кишечной поверхности и сорбционных свойств клеточных мембран, а также расстройства перистальтики, при которых нарушается перенос субстратов из полости кишки на ее поверхность. Так, сокращение пищеварительной поверхности за счет атрофии и уменьшения числа ворсинок или микроворсинок обнаружено при холере, спру, илеоеюните, после интенсивного применения некоторых антибиотиков (неомицина), гастроеюностомии и резекции желудка. Примером нарушения ферментативного слоя кишечной поверхности может служить непереносимость молока при дефиците лактазы (β-галактозидазы, КФ 3.2.1.22) или непереносимость сахарозы при недостатке сахаразы (α-глюкозидазы, КФ 3.2.1.48). Снижение сорбционных свойств кишки по отношению к панкреатической амилазе отмечается у детей после резекции желудка.

Для обнаружения нарушений мембранного пищеварения в клинике используют методику аспирационной биопсии слизистой оболочки тонкой кишки с последующим гистохимическим (гистоэнзимологическим) исследованием.

Нарушение выработки ферментов столбчатыми клетками может сказаться также на полостном пищеварении. В особенности это касается энтерокиназы, активирующей панкреатический трипсиноген.

Нарушение всасывательной и выделительной функций кишок. Всасывание *пищевых веществ, гидролизованных, 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 сопряжены. Поэтому к нарушению всасывания приводят все факторы, вызывающие расстройства мембранного пищеварения (см. выше).

Синдром нарушенного кишечного всасывания (*мальабсорбции*) может быть первичным (наследственным) или вторичным (приобретенным). Наследственный синдром мальабсорбции чаще всего имеет характер селективного дефицита ферментов или транспортных переносчиков. Вследствие этого страдает всасывание одного или нескольких близких по своей структуре пищевых веществ. *К этой группе нарушений всасывания относят непереносимость моно*сахаридов (глюкозы, фруктозы, галактозы); недостаточность дисахаридаз (непереносимость лактозы, сахарозы, изомальтозы); недостаточность пептидаз (целиакия или глютеновая болезнь); нарушение всасывания аминокислот (цистинурия, триптофанмальабсорбция, метионинмальабсорбция) и витаминов (цианокобаламина, фолиевой кислоты).

Приобретенный синдром мальабсорбции наблюдается после гастроэктомии, при заболеваниях кишечника (энтероколит, болезнь Крона и др.), поджелудочной железы (панкреатит, муковисцидоз), печени, а также после длительной лучевой и медикаментозной терапии (ятрогенный).

*Всасывание пищевых веществ в тонкой кишке может нарушать*ся при ослаблении полостного пищеварения в желудке и кишках, которое готовит пищу к завершающему гидролизу на мембране клеток и всасыванию, при нарушении двигательной функции кишок и подвижности ворсинок, а также при расстройствах кровообращения и лимфообращения. Расстройства кровообращения нарушают выход всасывающих веществ, их концентрационные градиенты и энергетическое обеспечение активного транспорта. Ослабление активного транспорта питательных веществ возникает также под действием ядов, блокирующих активность ферментов, и при нарушении водно-электролитного равновесия. Особое значение принадлежит ионам натрия и энергии АТФ в активном транспорте *глюкозы, аминокислот и других соединений.*

Многие из приведенных выше механизмов принимают участие в нарушении всасывания при воспалении тонкой кишки (*энтерит*), при кишечной непроходимости, авитаминозах и др. Повышение проницаемости сосудов кишечной стенки при ее воспалении и гиперемии может сопровождаться всасыванием веществ антигенной природы и сенсибилизацией организма.

С всасывательной функцией кишечника тесно связана экскреторная (выделительная) функция. Через кишечник выделяются конечные продукты обмена гемоглобина и холестерина, соли металлов, мочевая кислота, пурины, некоторые гормоны, фенолы, салицилаты, сульфаниламиды, красители и др. При недостаточности почек компенсаторно усиливается выделение азотистых «шлаков» (мочевина, мочевая кислота и др.).

НАРУШЕНИЕ ДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ КИШЕЧНИКА

Нарушение двигательной функции кишечника может выражаться усилением или ослаблением перистальтических и локальных (сегментирующих и маятникообразных) движений.

Повышение двигательной функции кишечника возникает при воспалительных процессах (энтерит, колит), под влиянием механических или химических раздражений плохо переваренной пищей, в результате действия бактериальных токсинов, при расстройстве нервной и гуморальной регуляции. Сокращение мышечной оболочки кишечника усиливается и тормозится при стимуляции блуждающего нерва. Серотонин, вещество Р, гастрин, мотилин активируют перистальтику кишечника , а вазоактивный интестинальный пептид и глюкагон тормозят ее.

Примером нарушения нервной и гуморальной регуляции моторики кишечника является «синдром раздраженного кишечника», при котором отрицательные эмоции изменяют двигательную и всасывательную функции кишечника, становятся причиной возникновения боли и поноса, часто сменяющегося запором. В слизистой оболочке тощей кишки, полученной при помощи аспирационной биопсии, обнаруживают повышенное содержание мотилина.

Усиление перистальтики обычно ведет к ускорению перемещения пищевых масс в кишечнике, ухудшению их переваривания и всасывания, развитию поноса. Способствуя освобождению организма от токсических веществ (при пищевых интоксикациях) или избытка непереваренной пищи, понос может играть защитную роль. Однако длительный понос, особенно в детском возрасте, ведет к обезвоживанию организма и потере электролитов (Na^+, K^+), развивается гиповолемия и в тяжелых случаях – кардиоваскулярный коллапс.

Непроходимость кишечника. Острая непроходимость кишечника (ileus от греч. eileo – поворачиваю, запираю) бывает *механической* (при сдавлении, завороте, закупорке каловыми массами) и *динамической* (вследствие спазма или паралича мышечной оболочки кишок). Непроходимость возникает вследствие врожденной аномалии, гельминтоза, как послеоперационное осложнение, при недоедании и употреблении недоброкачественной пищи.

Начальные звенья патогенеза непроходимости во многом определяются вызывающими ее причинами. Так, *паралитическая непроходимость* (послеоперационная и при перитоните) часто бывает обусловлена мощным разрядом симпатико-адреналовой системы

и активизацией α- и β-адренергических рецепторов, тормозящих сокращение мышечной оболочки кишечника. *Спастическая непроходимость* при карциноиде (серотонинпродуцирующая опухоль из аргентаффиноцитов тонкой кишки) может быть связана с повышенной активностью мышечной оболочки кишечника под влиянием избытка серотонина.

Дальнейшее развитие нарушений в организме, вызванных непроходимостью, имеет много общего при непроходимости разной этиологии. Решающую роль при этом играют нарушения водно-электролитного обмена, обусловленные нарушениями секреции (обычно, повышение) и обратного всасывания пищеварительных соков. Возникает рвота, обезвоживание (за сутки может теряться до 5–7 л пищеварительных секретов), потеря ионов натрия, калия, водорода, гидрокарбонатов и хлоридов. Развиваются гиповолемия, гипотензия и гемоконцентрация, в результате чего нарушается кровообращение и возникает картина, напоминающая шок. Потеря ионов калия способствует развитию атонии кишечника.

При непроходимости возникают также нарушения кислотно-основного равновесия. Часто выведение гидрокарбонатов (панкреатический и кишечный соки) превышает утечку ионов водорода (желудочный сок), в результате чего развивается *негазовый ацидоз*. Развитию ацидоза также способствуют ухудшение кровоснабжения и нарушение функции почек. Если преобладает выведение кислого желудочного содержимого, возникает *негазовый алкалоз*.

Известную роль в патогенезе илеуса играют нарушения переваривания пищи, развитие процессов брожения и гниения, образование токсических веществ и всасывание их в кровь (аутоинтоксикация). Большое значение при этом имеет образование повышенного количества биологически активных веществ, особенно кининов, которые возникают вследствие преждевременной активации панкреатических ферментов (попадание кишечного содержимого из раздутой и переполненной кишки в проток поджелудочной железы).

В развитии всех описанных выше изменений важное место занимают расстройства нейрогуморальной регуляции, возникающие под влиянием рефлекторных раздражителей (растяжение кишечника, боль и др.), импульсов с рецепторов пораженной кишки. 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, обильная микрофлора представлена в основном облигатно анаэробными бесспоровыми палочками *Bacteroides* и *Bifidobacterium*. Факультативно анаэробные кишечная палочка, молочнокислые бактерии, стрептококки и др. составляют около 10% микрофлоры. Нормальная микрофлора кишечника играет определенную защитную роль, тормозя развитие патогенных микроорганизмов и способствуя выработке естественного имму-

нитета, что отчетливо показали опыты на гнотобионтах (безмикробных животных). Микрофлора кишечника синтезирует витамины.

Вместе с тем содержимое кишок может оказывать токсическое действие, которое обусловлено наличием продуктов гниения (индол, скатол, протеиногенные амины и др.), образующихся в небольших количествах и в нормальных условиях. Однако заметного токсического действия на организм, благодаря барьерной функции кишечной стенки и печени, они не оказывают. Усиление гнилостных процессов при воспалении толстой кишки (колит), запоре, непроходимости кишечника и дисбактериозе сопровождается нарушением барьерных функций и интоксикацией организма.

И.И.Мечников впервые предложил использовать микробный антагонизм для борьбы с кишечной аутоинтоксикацией. Идеи Мечникова получили плодотворное развитие в плане борьбы с кишечным дисбактериозом (патологическое изменение состава и распределения микрофлоры в кишках), развивающимся в экстремальных условиях, при ослаблении организма, а иногда под влиянием антибактериальных препаратов.

НАРУШЕНИЯ ВЫРАБОТКИ ГОРМОНОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

В настоящее время известно более 20 веществ, являющихся доказанными или предполагаемыми гормонами пищеварительной системы (табл. 7).

Наряду с регуляцией процессов пищеварения и всасывания, гормоны пищеварительной системы оказывают влияние на кровообращение, обмен веществ, деятельность нервной и эндокринной систем. Считают, что их функция заключается в поддержании нутритивных (трофических) процессов в организме путем влияния на пищеварение и процессы ассимиляции, трофики, аппетит и др. (Уголев А.И., 1962).

Гормоны пищеварительной системы характеризуются рядом особенностей, имеющих большое значение при патологии пищеварительной системы. В числе этих особенностей следует назвать сходство химической структуры и биологического действия некоторых гормонов. В настоящее время выделено семейство гастрина (различные формы его и холецистокинина) и секретина (включающее также глюкагон, гастроингибирующий и вазоактивный интестинальный пептиды). Из сказанного следует, что сходные нарушения пищеварения и других функций организма могут возникать при избыточной или сниженной продукции различных гормонов пищеварительной системы (табл. 7).

Гормоны вырабатываются клетками *диффузной нейроэндокринной системы*[1], происходящими от нервного гребешка и локализованными в слизистой

[1] Термин «диффузная нейроэндокринная система» введен Пирсом (1977) в развитие его концепции об APUD-системе и концепции Фейртера о диффузном эндокринном эпителиальном органе.

Таблица 7

Гормоны пищеварительной системы

Название	Основная локализация	Молекулярные формы[1]	Действие	Роль в патологии
Гастрин	Антральный отдел желудка	4, 14, 17, 34	Стимуляция секреции кислоты в желудке и ферментов поджелудочной железой, сокращения НПС[2], освобождения кальцитонина	Повышен уровень при ахлоргидрии, пернициозной анемии, ваготомии; опосредует синдром Золлингера–Эллисона
Холецистокинин	Тонкая кишка	8, 33, 39	Стимуляция сокращения желчного пузыря и секреции ферментов поджелудочной железой, трофическое действие на поджелудочную железу, торможение аппетита	Повышен уровень при недостаточности поджелудочной железы, снижен при целиакии
Секретин	То же	27	Стимуляция секреции гидрокарбоната поджелудочной железой, торможение секреции кислоты в желудке, расслабление НПС	Снижен уровень при целиакии
Гастроингибирующий пептид (ГИП)	«	43	Торможение секреции кислоты и моторики желудка, стимуляция секреции инсулина	Снижен уровень при целиакии, предполагают участие в патогенезе ожирения
Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП)	Тонкая кишка	28	Снижает тонус сосудов, активирует панкреатическую и кишечную секрецию	Опосредует синдром Вернера–Морисона
Энтероглюкагон	Тонкая и толстая кишка	69	Трофическое влияние на слизистую оболочку кишечника	Повышен уровень при удалении или повреждении слизистой оболочки
Мотилин	Тонкая кишка	22	Стимуляция моторики желудка, кишечника	Повышен уровень при диарее

Продолжение таблицы 7

Название	Основная локализация	Молекулярные формы[1]	Действие	Роль в патологии
Нейротензин	Тонкая кишка	13	Стимуляция секреции в тонкой кишке, гипотензия, угнетение секреции кислоты в желудке и инсулина	Повышен уровень при мальабсорбции
Соматостатин	Гипоталамус, поджелудочная железа, желудок	14, 28	Торможение желудочной и панкреатической секреции, выработки СТГ, гастрина, ГИП, инсулина, глюкагона	Опосредует синдром соматостатиномы (диспепсия + сахарный диабет + холелитиаз)
Панкреатический полипептид	Поджелудочная железа	36	Торможение секреции ферментов поджелудочной железой и сокращения желчного пузыря, моторики желудка и кишечника	Снижен уровень при недостаточности поджелудочной железы, повышен при диабете
Опиоидные пептиды (эндорфины)	Мозг, кишечник, желудок	5, 16, 17, 31	Торможение желудочной секреции, активация моторики кишечника, расслабление НПС, стимуляция аппетита	Снижен уровень при ожирении, повышен при голодании, предполагают участие в патогенезе «синдрома раздраженной кишки»

[1] Число аминокислотных остатков в молекуле.
[2] Нижний пищеводный сфинктер.

оболочке пищевого канала и пищеварительных железах, что обусловливает тесную связь с нервной системой. Так, пептиды нервного генеза (соматостатин, вещество Р, эндорфины, энкефалины) обнаружены в клетках, вырабатывающих гормоны пищеварительной системы, а вазоактивный интестинальный пептид, холецистокинин, гастрин и бомбезин обнаружены в центральной нервной системе и в нервных волокнах. Считают, что ряд гормонов одновременно являются нейротрансмиттерами и могут достигать органов-мишеней как с кровью, так и нервным путем. Получены также данные о возможной роли нарушения выработки гормонов пищеварения при патологии нервной системы, в связи с чем говорят о «нейрокишечной оси».

Гормоны пищеварительной системы тесно связаны с гипоталамо-гипофизарной системой и с другими эндокринными органами. Соматостатин, тормозящий выработку соматотропина, ингибирует также продукцию некоторых гормонов пищеварения. Связь с поджелудочной железой выражается в отчетливом влиянии гастроингибирующего пептида и секретина на продукцию инсулина и глюкагона, что обусловливает важную роль гормонов пищеварения в патогенезе ожирения и исхудания. Стимуляция гастрином, холецистокинином и глюкагоном выработки кальцитонина определяет их участие в патогенезе нарушений кальциевого обмена.

Еще одной важной особенностью гормонов пищеварительной системы является поступление их в кровь и во внешние секреты, что обусловливает возможность влияния на клетки слизистой оболочки со стороны просвета пищеварительных органов и тесную связь нарушений внутренней и внешней секреции этих органов.

По многим указанным признакам с гастроинтестинальными гормонами сходны инкреты слюнных желез (см. выше), которые также должны быть отнесены к гормонам пищеварительной системы.

Установлено, что нарушения продукции гормонов пищеварительной системы приводят к серьезным расстройствам пищеварения, метаболизма и деятельности различных органов и систем организма. Наиболее изучены патологические процессы, связанные с возникновением опухолей, источником которых являются гормонпродуцирующие клетки органов пищеварения.

Глава XXII. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПЕЧЕНИ

Печень выполняет в организме целый ряд функций, среди которых важнейшие – участие в пищеварении, обмене веществ, гемодинамике. Велика также защитная (барьерная) роль этого органа. Все эти функции печени, направленные на сохранение гомеостаза, нарушаются при ее патологии, которая проявляется как в виде самостоятельных заболеваний печени (например, вирусный гепатит), так и печеночных синдромов (желтуха, холестаз, холемия, портальная гипертензия и др.), определяющих клинику данной нозологической формы болезни печени или же сопутствующих заболеваний других органов и систем (например, желтуха при гемолитической болезни новорожденных). В связи с этим различают первичные и вторичные поражения печени.

В основе различных заболеваний печени чаще всего лежат такие патологические процессы, как воспаление, нарушения периферического кровообращения, обмена веществ, опухоли. Воспалительные поражения печени называются *гепатитами*, первичное изменение обмена веществ гепатоцитов с развитием дистрофии – *гепатозами и обменными заболеваниями печени* (например, жировой гепатоз или жировая дистрофия печени; гликогеноз), а диффузное разрастание соединительной ткани на фоне дистрофии, некроза паренхимы и перестройки структуры органа – *циррозом* печени.

Этиология. По этиологии все поражения печени подразделяются на приобретенные и наследственные.

К этиологическим факторам, вызывающим болезни печени и синдромы, относятся следующие: 1) *инфекционные* – вирусы и бактерии (вирусы вирусного гепатита, инфекционного мононуклеоза, возбудитель туберкулеза, сифилиса и др.), простейшие (лямблии, амебы), грибы (актиномицеты), гельминты (эхинококк, аскариды); 2) *токсические вещества* – экзогенного (алкоголь; лекарственные препараты – ПАСК-натрий, сульфаниламиды, биомицин, тетрациклин, цитостатики; промышленные яды – четыреххлористый углерод, хлороформ, мышьяк, фосфорорганические инсектициды; растительные яды – афлатоксин, мускарин, алкалоиды гелиотропа) и эндогенного происхождения (продукты распада тканей при ожоге, некрозе; токсикоз беременных); 3) *физические факторы* – ионизирующее излучение (лучевой гепатит), механическая травма; 4) *алиментарные факторы* – белковое, витаминное голодание, жирная пища; 5) *аллергические реакции* – при введении вакцин, сывороток, пищевых и лекарственных аллергенов; 6) *нарушение кровообращения*

в печени местного (ишемия, венозная гиперемия, тромбоз, эмболия) и общего характера (при сердечно-сосудистой недостаточности); 7) *эндокринные и обменные нарушения* в организме (сахарный диабет, гипертиреоз, ожирение); 8) *опухоли* – первичные (гепатокарцинома) и метастатические (при раке желудка, легких, молочной железы, лейкозные инфильтраты); 9) *генетические дефекты обмена* (наследственные ферментопатии), врожденные пороки анатомического положения и структуры печени вследствие нарушения внутриутробного развития.

Патогенез. В патогенезе поражений печени различной этиологии следует отметить две разновидности патологических реакций: 1) прямое повреждение печени этиологическим фактором (вирусы, химические вещества, нарушение кровотока), проявляющееся дистрофическими изменениями в ней вплоть до некроза; 2) аутоиммунное повреждение печени вследствие появления аутоантигенов (патологически измененные компоненты гепатоцитов, образовавшиеся при прямом поражении печени) и развития аутоаллергических реакций гуморального и клеточного типа. Последние углубляют повреждение печени в результате микроциркуляторных нарушений (под влиянием БАВ, активированных при реакции антиген–антитело) и иммунного цитолиза при участии Т-киллеров.

Следует отметить определенную взаимосвязь патологических процессов в печени: как правило, воспалительные (гепатиты) и обменно-дистрофические (гепатозы) поражения печени завершаются развитием цирроза.

Для патологии печени характерна высокая частота сочетанных нарушений печени и органов пищеварительной системы, селезенки, почек, что обусловлено анатомическими и функциональными связями между этими органами.

Так, секретируемая и экскретируемая печенью желчь участвует в переваривании и всасывании компонентов пищи в кишечнике, обеспечивает моторику кишок. В печени происходит промежуточный обмен продуктов гидролиза пищи, многие из которых депонируются в ней. Все это позволяет рассматривать печень и органы желудочно-кишечного тракта как единую гепатоэнтеральную систему, в которой заболевание одной из частей влечет за собой поражение другой.

Общность крово- и лимфообращения, иннервации и ряда функций (кроветворение и кроворазрушение, барьерная функция, иммуногенез, метаболизм, депонирование крови) связывает печень с селезенкой и приводит к частому совместному поражению этих органов (*гепатолиенальный синдром*).

Функциональная общность печени и почек как экскреторных органов обусловливает компенсаторное включение одного из них при поражении другого. Возможность их сочетанного поражения связана и с тем, что печень участвует в обмене ряда гормонов и БАВ, регулирующих фильтрационную и реабсорбционную функцию почек (*гепаторенальный синдром*).

Общей закономерностью для заболеваний и синдромов поражения печени является развитие *печеночной недостаточности*, которая характеризуется частичным или полным нарушением основных функций печени (см. ниже).

Однако для патологии печени характерны не только патологические структурные и функциональные нарушения, но и компенсаторные реакции, направленные на ограничение и полную ликвидацию патологических изменений в органе. К таким компенсаторным реакциям относятся усиление метаболических процессов в печени (энергетических, дезинтоксикационных и др.), фагоцитоза, увеличение экскреции токсических веществ, перераспределение крови, развитие анастомозов. Кроме того, печень обладает выраженной способностью к регенерации, что проявляется как при резекции, так и диффузном поражении печеночной ткани (регенерационная гипертрофия печени). При этом происходит пролиферация гепатоцитов с полным или частичным восстановлением структуры печени.

Печень активно включается в адаптивные реакции при заболеваниях других органов и систем. В то же время функциональная недостаточность печени при ее поражении может усугубить течение патологического процесса в других органах, изменить гормональную регуляцию, повлиять на эффективность лекарственной терапии.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Печеночная недостаточность – состояние, при котором функциональная деятельность печени не обеспечивает гомеостаз.

Классификация. Печеночная недостаточность может быть *абсолютной*, если снижение функции печени обусловлено ее поражением, и *относительной*, когда она вызвана несоответствием функциональной активности печени повышенным потребностям организма в ее функции.

В зависимости от основных патогенетических механизмов возникновения выделяют следующие разновидности печеночной недостаточности: 1) *печеночно-клеточную* (при дистрофических и некротических поражениях гепатоцитов); 2) *экскреторную, или холестатическую*[1] (в результате нарушения желчеобразовательной и желчевыделительной функций печени); 3) *сосудистую* (при нарушении кровообращения в печени). Однако, как правило, отмечается сочетание нескольких механизмов при развитии функциональной неполноценности печени. Так, холестаз сопровождается печеночно-клеточной и сосудистой формой печеночной недостаточности.

По степени выключения функций печеночная недостаточность бывает *тотальной* (нарушены все функции печени) и *парциальной* (частичной).

[1] Холестаз – нарушение оттока желчи с накоплением ее компонентов в печени и крови в результате снижения экскреторной функции гепатоцитов (первичный холестаз) или механического препятствия оттоку желчи в желчных протоках (вторичный холестаз).

В дальнейшем будут рассмотрены проявления печеночной недостаточности в зависимости от нарушения основных функций печени.

Экспериментальное моделирование. ***Печеночно-клеточная недостаточность*** моделируется хирургическим удалением печени (полным или частичным), токсическим повреждением печени гепатотропными ядами.

Полное удаление печени производят в несколько этапов:

I – накладывают обратную фистулу Экка–Павлова (анастомоз между воротной и нижней полой венами и перевязка последней выше соустья – рис. 22.1, а, б) для того, чтобы переполнение печени кровью от всей нижней половины туловища привело к развитию мощных коллатералей, отводящих кровь, минуя печень, в верхнюю полую вену (через v. thoracicae internae);

II – через 4–6 нед. перевязывают воротную вену выше анастомоза;

III – удаляют печень.

Через 3–8 ч после операции собаки погибают от гипогликемической комы. Введение глюкозы удлиняет им продолжительность жизни до 40 ч; смерть наступает при симптомах недостаточности кровообращения и дыхания. На основании обнаруженных при этом изменений биохимического состава крови было установлено участие печени в обмене веществ, свертывании крови и дезинтоксикационных процессах.

Частичное удаление печени позволяет изучить особенности регенерации этого органа. Экстирпация даже 75% массы печени не вызывает функциональной недостаточности ее, и в течение 4–8 нед. она полностью восстанавливает свою массу за счет гиперплазии оставшихся частей.

Токсическое повреждение печени достигается введением гепатотропных ядов (четыреххлористый углерод, хлороформ, фосфор, тринитротолуол), вызывающих центрилобулярный некроз печени.

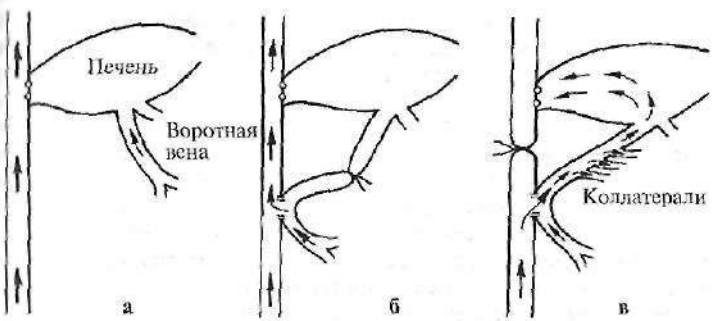


Рис. 22.1. Фистулы Экка и Экка–Павлова (по К.М.Быкову):
а – расположение сосудов до операции; б – фистула Экка; в – фистула Экка–Павлова.

Экскреторная (холестатическая) форма печеночной недостаточности моделируется перевязкой желчевыводящих протоков. Так подпеченочная (механическая) желтуха, сопровождающаяся холемией, гипохолестазом, воспроизводится путем перевязки общего желчного протока.

Сосудистая форма печеночной недостаточности моделируется при нарушении печеночного кровообращения путем наложения фистулы Экка и Экка–Павлова (см. рис. 22.1, в), перевязки печеночной артерии, воротной и печеночной вен, одномоментной деваскуляризации печени.

Прямая фистула Экка заключается в наложении соустья между воротной и нижней полой венами и перевязке воротной вены выше анастомоза (см. рис. 22.1, б). В результате этого прекращается поступление крови из сосудов пищевого канала в печень, кровоток в ней уменьшается в 2 раза, нарушаются метаболическая (особенно белковый обмен), обезвреживающая (в том числе образование мочевины из аммиака) и другие функции печени. Развитие печеночной комы у оперированных собак ускоряется при кормлении их мясом («мясное отравление» по И.П.Павлову).

Перевязка печеночной артерии может привести собак к гибели, так как вследствие ишемии печень вторично инфицируется анаэробной микрофлорой кишок и развивается массивный некроз ее. Введение антибиотиков предотвращает возникновение некроза. Через 10 дней после перевязки артериальные коллатерали становятся настолько мощными, что кровообращение в печени восстанавливается, приток кислорода становится достаточным, чтобы воспрепятствовать развитию инфекции.

Перевязка воротной вены или печеночных вен, одномоментная деваскуляризация печени (перевязка всех афферентных сосудов) у собак вызывает резкое нарушение кровообращения, быстро приводящее животных к гибели.

Для экспериментального моделирования *портальной гипертензии* – синдрома, сопровождающего сосудистую форму печеночной недостаточности, производят частичное сужение печеночных вен или нижней полой вены выше впадения в нее печеночных вен, а также сужение воротной вены. Следствием этих сосудистых нарушений являются повышение давления в системе воротной вены, развитие портокавальных анастомозов, асцита, гипоксического повреждения гепатоцитов и цирроза печени.

В условиях хронического эксперимента для изучения функциональной недостаточности печени (метаболической, барьерной и др.) используется *метод ангиостомии* (Лондон Е.С., 1919). При этом к стенкам воротной и печеночной вен подшиваются металлические канюли, свободный конец которых выводится наружу через переднюю стенку живота, и в хроническом опыте производится забор крови, притекающей к печени и оттекающей от нее.

Кроме того, применяются метод перфузии изолированной печени и ряд клинических методов исследования: пункционная биопсия

чени, радиоизотопное сканирование, биохимические и иммунологические методы.

НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Нарушение углеводного обмена при поражении печени заключается в приобретенных и наследственных изменениях: 1) распада и синтеза гликогена; 2) окисления глюкозы; 3) гликонеогенеза; 4) превращения галактозы и фруктозы в глюкозу; 5) образования глюкуроновой кислоты.

Основным механизмом возникновения этих нарушений является понижение активности ферментов, катализирующих различные звенья углеводного обмена в результате уменьшения их синтеза при белковом голодании, дефиците энергии при гипоксии, повреждении митохондрий гепатоцитов, наследственных энзимопатиях, нарушении нейрогуморальной регуляции углеводного обмена.

Нарушение углеводного обмена проявляется в развитии *гепатогенной гипогликемии*, наследственных заболеваниях – *гликогенозов*, *галактоземии, фруктозурии* (см. главу XIV – «Типические нарушения обмена веществ»). Гипогликемия при поражении печени обусловлена уменьшением содержания гликогена в печени, снижением гликогенолиза (например, при гликогенозах Гирке и Герса) и гликонеогенеза (при болезни Аддисона, когда падает секреция гликокортикоидов). Снижение в патологически измененной печени содержания гликогена приводит к ослаблению ее обезвреживающей функции, в которой гликоген участвует, превращаясь в глюкуроновую кислоту.

Нарушение жирового обмена при заболеваниях печени проявляется: 1) изменением расщепления и всасывания жиров пищи в кишечнике (в связи с дефицитом желчных кислот при патологии желчеобразования и желчевыделения); 2) нарушением синтеза и окисления триглицеридов, фосфолипидов, липопротеинов, холестерина; 3) увеличением образования кетоновых тел (см. главу XIV – «Нарушения жирового обмена»).

Расстройство жирового обмена в печени приводит к развитию *жирового гепатоза* (синонимы: жировая дистрофия, жировая инфильтрация печени), при котором в гепатоцитах накапливается жир и происходит диффузное или очаговое ожирение печени. Причинами возникновения жирового гепатоза являются алиментарные факторы (голодание, особенно белковое, недостаток в пище липотропных веществ – холина, метионина, избыток углеводов и жиров), токсические вещества (алкоголь, гепатотропные яды – инсектициды, тетрациклин в больших дозах), эндокринные и метаболические нарушения (сахарный диабет, ожирение), гипоксия (сердечная, дыхательная недостаточность). В патогенезе жировой дистрофии печени можно выделить следующие основные механизмы возникновения: 1) увеличение поступления жира в печень; 2) уменьшение синтеза фосфолипидов и повышение образования триглицеридов из жирных кислот; 3) снижение окисления жирных кислот и липолиза;

4) нарушение выхода жира из печени как следствие понижения образования липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП – основной транспортной формы удаления триглицеридов из этого органа) или дефицита липокаина в поджелудочной железе.

Патологические процессы в печени (гепатит, цирроз) нередко сопровождаются уменьшением образования эстерифицированного холестерина или снижением общего его количества в крови, нарушением синтеза и окисления холестерина, его превращения в желчные кислоты и выведения с желчью. Наблюдаемая при механической желтухе гиперхолестеринемия возникает не только в результате поступления холестерина в кровь в составе желчи, но и за счет синтеза его из желчных кислот. Длительная алиментарная гиперхолестеринемия связана с нарушением способности печени извлекать из крови холестерин и откладывать его в звездчатых эндотелиоцитах.

Одним из наиболее тяжелых последствий повышенного кетогенеза в печени является развитие *кетонемической комы* при сахарном диабете (см. главу XIV – «Сахарный диабет»).

Нарушение белкового обмена при патологии печени проявляется в изменении: 1) синтеза белков (в том числе белков плазмы крови); 2) расщепления белков – до аминокислот, пуриновых и пиримидиновых оснований; 3) дезаминирования, трансаминирования и декарбоксилирования аминокислот; 4) образования мочевины, мочевой кислоты, аммиака, глютамина (транспортной формы аммиака в крови), креатина – продуктов конечных этапов белкового обмена.

Можно выделить следующие механизмы нарушения белкового обмена в печени:

- повреждение при патологических процессах (гепатит, цирроз, опухоль, ишемия, гепатоз) печеночных клеток как структурного субстрата анаболизма и катаболизма белка;
- нарушение генетической регуляции синтеза белка при повреждении структурных генов, рибосом цитоплазмы и гранулярного эндоплазматического ретикулума гепатоцитов, дефицит РНК, в результате чего изменяется количество продуцируемых белков, образуются аномальные по своей структуре белки (например, при амилоидозе печени, наследственной афибриногенемии);
- дефицит аминокислот (при белковом голодании, нарушении переваривания и всасывания белков в кишечнике);
- дефицит энергии (при гипо- и авитаминозах, особенно пиридоксина, рибофлавина и др., гипоксии);
- нарушение нейрогуморальной регуляции белкового обмена (например, при инсулиновой недостаточности, изменении секреции соматотропина аденогипофизом).

Следствием нарушения белкового обмена в печени являются:

1) *гипопротеинемия* – уменьшение образования сывороточных альбуминов, α- и β-глобулинов (в норме в гепатоцитах синтезируется весь альбумин, 75–90% α-глобулинов и 50% β-глобулинов), что

обусловливает снижение онкотического давления крови (*гипоонкия*) и развитие отека (*«печеночный» отек*); 2) *геморрагический синдром* при уменьшении в печени синтеза протромбина, фибриногена, проконвертина, проакцелерина и нарушении свертывания крови; 3) *гипергаммаглобулинемия* – повышенный синтез γ-глобулина в купферовских клетках печени (в норме в звездчатых эндотелиоцитах, относящихся к макрофагальной системе, образуется очень мало γ-глобулинов) и плазматических клетках (при плазматической инфильтрации печени), что наблюдается при аллергическом процессе в печени; 4) *диспротеинемия* – при синтезе в печени качественно измененных γ-глобулинов (парапротеинов – макроглобулинов, криоглобулинов); 5) повышение уровня свободных аминокислот в крови и моче (*аминоацидемия, аминоацидурия*), изменение качественного аминокислотного состава сыворотки крови при диффузных и особенно некротических поражениях печени, когда нарушается окислительное дезаминирование и трансаминирование аминокислот в печени; 6) *увеличение остаточного азота* в крови (азота мочевины, аминокислот) и *аммиака* при нарушении синтеза мочевины (показатель тяжелой печеночной недостаточности (как правило, при поражении 80% и больше паренхимы печени); 7) *повышение содержания в крови некоторых ферментов* (γ-глутамилтранспептидазы, аминотрансфераз и других), что связано с разрушением гепатоцитов при гепатите, циррозе, опухоли.

Нарушение обмена витаминов при заболеваниях печени заключается в: 1) уменьшении всасывания жирорастворимых витаминов (ретинола, эргокальциферола, токоферолов, филлохинонов) в результате нарушения желчевыделительной функции печени (непоступление желчных кислот в кишечник); 2) нарушении синтеза витаминов и образования их биологически активных форм (ретинола из каротина, пиридоксальфосфата – активной формы витамина B_6 и др.); 3) нарушении депонирования витаминов (цианокобаламина, *фолиевой кислоты, никотиновой кислоты и др.*) и их выведения из организма. В связи с этим различные патологические процессы в печени (*вирусный гепатит, подпеченочная желтуха, гепатозы*) могут сопровождаться развитием гиповитаминозов.

Нарушение обмена гормонов и биологически активных веществ при патологии печени проявляется в изменении: 1) синтеза гормонов (в гепатоцитах из фенилаланина образуется тирозин – предшественник тироксина, трийодтиронина, катехоламинов), их транспортных белков (транскортина, связывающего 90% гликокортикоидов); 2) инактивации гормонов (конъюгации стероидных гормонов с глюкуроновой и серной кислотой; ферментативного окисления катехоламинов под влиянием аминооксидаз, расщепления инсулина инсулиназой); 3) инактивации биологически активных веществ (окислительного дезаминирования серотонина и гистамина). Поражение печени патологическим процессом, при котором нарушается инактивация таких гормонов, как тироксин, инсулин, кортикостероиды,

андрогены, эстрогены, ведет к сдвигам их содержания в крови и развитию эндокринной патологии. Уменьшение дезаминирования [illegible] при патологии печени может усугубить клинические проявления аллергии.

Нарушение обмена микроэлементов при заболеваниях печени связано с изменением: 1) депонирования в ней железа, меди, цинка, молибдена, марганца и др. (железа в форме ферритина и гемосидерина, кобальта – в виде цианокобаламина); 2) синтеза транспортных белков микроэлементов (например, трансферрина, церулоплазмина); 3) экскреции их с желчью.

НАРУШЕНИЕ ЗАЩИТНОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Поражение печени патологическим процессом сопровождается нарушением защитной (барьерной) функции печени, что проявляется в снижении фагоцитарной активности купферовских клеток (звездчатых эндотелиоцитов) и других макрофагальных элементов и антитоксической (обезвреживающей) функции.

При заболеваниях печени (цирроз, гепатит, опухоль) **угнетение фагоцитарной активности** может быть обусловлено не только недостаточным кровоснабжением (гипоксией) и структурной деформацией органа, но и блокадой купферовских клеток образующимися в самой печени продуктами распада клеток и метаболитами. При этом уменьшается способность печеночных макрофагов элиминировать путем фагоцитоза из крови жировые капли, эритроциты, микроорганизмы, их токсины, особенно поступающие с портальным кровотоком из кишечника, что приводит к возникновению *токсемии* с разнообразными проявлениями (лейкоцитоз, лихорадка, гемолиз эритроцитов, почечная недостаточность, эрозии кишечника и др.). Наличие портокавальных анастомозов усугубляет течение *токсемического синдрома*, который иногда протекает как *токсический шок* в связи с поступлением токсических веществ из кишечника в системный кровоток на фоне выключенной фагоцитарной функции печени. Кроме того, при ослаблении фагоцитоза как неспецифической защитной реакции снижается устойчивость организма к инфекционным факторам. В то же время повышается частота развития аллергических (аутоаллергических) процессов как в самой печени, так и в других органах и системах, что обусловлено нарушением захвата из крови и разрушения макрофагами печени антигенов и иммунных комплексов (в норме в звездчатых ретикулоэндотелиоцитах расщепляется 95% веществ с антигенными свойствами).

Понижение антитоксической функции печени связано с нарушением ее метаболической функции – синтеза мочевины (обезвреживание токсического аммиака), окисления (ароматических углеводородов), восстановления (нитробензола в парааминофенол), ацетилирования (сульфаниламидных препаратов), гидролиза (алкалоидов, сердечных гликозидов), конъюгации (образования парных соединений с глюкуроновой кислотой, гликоколом, цистеином, таурином и

связывания непрямого билирубина, скатола, фенола, индола и др.). Кроме того, при патологии печени нарушается еще один путь детоксикации — превращение водонерастворимых (аполярных) веществ в растворимые (полярные) соединения, которые могут быть выведены из организма с желчью и мочой.

К ослаблению антитоксической функции печени приводят повреждение гепатоцитов как локусов обезвреживания, уменьшение активности ферментов, катализирующих реакции детоксикации, дефицит энергии. Нарушение антитоксической функции печени при ее поражении может обусловить повышение чувствительности организма к различным лекарственным средствам — хинину, морфию, барбитуратам, наперстянке и др. Это связано с тем, что при снижении их расщепления в печени токсичность этих веществ для организма увеличивается, вызывая отравление. Кроме того, в процессе метаболических превращений токсических соединений в гепатоцитах могут образоваться еще более токсические вещества (синтез *гепатотоксических веществ* — *метаболитов ряда лекарственных* препаратов, например изониазида; образование канцерогенных веществ). Нарушение экскреторной функции печени при затруднении выделения желчи также может привести к накоплению токсических веществ в организме.

Выключение антитоксической функции печени приводит к развитию *гепатоцеребрального синдрома* (печеночной энцефалопатии) — наиболее тяжелой формы клинического проявления печеночной недостаточности — *печеночной комы*. Гепатоцеребральный синдром, характеризующийся нарушениями психики, сознания и двигательными расстройствами (дрожание, атаксия, ригидность мышц), может перейти в печеночную кому.

Печеночная кома — синдром, обусловленный токсическим поражением центральной нервной системы с глубокими расстройствами ее функций (потеря сознания, отсутствие рефлексов, судороги, нарушение кровообращения, дыхания), возникающий вследствие печеночно-клеточной (массивный некроз гепатоцитов) и сосудистой (*наличие портокавальных анастомозов*) *форм печеночной недостаточности*.

Классификация. По патогенезу выделяют три разновидности печеночной комы: 1) печеночно-клеточную; 2) портокавальную; 3) смешанную (при некрозе паренхимы печени и недостаточном функционировании портокавальных анастомозов у больных циррозом).

В эксперименте печеночная кома воспроизводится при помощи методики деваскуляризации печени и прямой фистулы Экка («мясное отравление» собак).

Этиология. Причиной печеночной комы может быть любое заболевание печени, но чаще всего вирусный гепатит, токсическая дистрофия печени, цирроз, острое расстройство печеночного кровообращения, синдром портальной гипертензии.

Патогенез. Главным звеном в патогенезе печеночной комы яв
ется увеличение в крови содержания церебротоксических ве
поступающих из кишечника в печень и не обезвреживаемых
при нарушении антитоксической функции гепатоцитов или об
ющихся в печени при разрушении паренхимы. При наличии
между воротной и полыми венами эти вещества поступают из
шечника в общий кровоток, минуя печень (при синдроме порт
ной гипертензии).

К церебротоксическим веществам прежде всего относится
ак, наибольшее количество которого образуется в кишечнике
азотсодержащих соединений под влиянием ферментов кишеч
палочки и протея. При патологии печени аммиак не включ
в ней в орнитиновый цикл и не превращается в мочевину, а со
ется с α-кетоглутаровой кислотой (образуются глутаминовая ки
та и глутамин). Выключение α-кетоглутаровой кислоты из
трикарбоновых кислот влечет за собой снижение продукции А
и угнетение АТФ-зависимых реакций. Вследствие снижения эне
тического обмена в нейронах нарушаются реполяризация пер
клеток и их функции.

Кроме аммиака церебротоксическим действием обла
и другие вещества, образующиеся в кишечнике: *белковые ме
литы* (фенолы, индол, скатол, амины, производные метионин
низкомолекулярные *жирные кислоты* (масляная, капроновая,
риановая), *производные пировиноградной и молочной кислот* (ац
ин, бутиленгликоль). Так, жирные кислоты, взаимодействуя с
пидами мембран нервных клеток, тормозят передачу возбужд
в ганглиях.

Возникающее при печеночной коме нарушение аминокислот
го обмена и дисбаланс в их содержании в крови (увеличение фе
лаланина, триптофана, тирозина, метионина и уменьшение вал
лейцина, изолейцина) могут привести к синтезу *ложных нейроме
торов* (октопамина, β-фенилэтиламина), которые вытесняют та
медиаторы, как норадреналин и допамин, прерывают передачу
буждения в синапсах в центральной нервной системе, что та
обусловливает неврологическую симптоматику при печеночной
ме. Нарушение церебральных функций при коме связано и с не
средственным действием церебротоксических веществ на транс
бранный потенциал в результате увеличения активности Na^+
K^+-зависимой АТФазы и в связи с этим повышения проницаемости
мембран нейронов.

Важнейшими звеньями в патогенезе печеночной комы являются
гипогликемия (следствие снижения гликонеогенеза в патологически
измененных гепатоцитах), усиливающая дефицит энергии в клетках
мозга; *гипоксия* (нарушение транспорта кислорода в связи с блоки
дой дыхательной поверхности эритроцитов токсическими веществ
ми и гемодинамическими расстройствами); *сдвиги водно-электро
литного обмена и кислотно-основного состояния*.

Изменение водно-электролитного обмена при печеночной коме проявляется в развитии *гипокалиемии*, возникающей как следствие вторичного гиперальдостеронизма при снижении метаболизма альдостерона в печени (увеличиваются реабсорбция натрия в канальцах нефрона и выведение калия с мочой). При потере внеклеточного калия и на фоне повышения проницаемости клеточных мембран происходит выход калия из клеток, в том числе мозга, по градиенту концентрации в межклеточное пространство, а ионы натрия и водорода поступают в клетки. Развиваются *внутриклеточный ацидоз* и гипокалиемический *внеклеточный алкалоз*, что способствует проникновению аммиака в нервные клетки и усилению его церебротоксического действия. В то же время при печеночно-клеточной коме нередко отмечается *метаболический ацидоз* не только в клетках печени, но и мозга вследствие накопления пировиноградной, молочной, дикарбоновых, жирных кислот, в связи с чем повышается проницаемость клеточных мембран, возрастает поступление церебротоксических веществ и воды в клетки мозга (отек).

НАРУШЕНИЕ ЖЕЛЧЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ И ЖЕЛЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ (ЭКСКРЕТОРНОЙ) ФУНКЦИЙ ПЕЧЕНИ

Печеночные клетки секретируют желчь, в состав которой входят желчные кислоты, желчные пигменты, холестерин, фосфолипиды, жирные кислоты, муцин, вода и другие вещества.

Печень участвует в образовании, метаболизме и экскреции *желчных пигментов* (см. рис. 22.2). В звездчатых эндотелиоцитах печени, в макрофагах костного мозга, селезенки из гемоглобина разрушенных эритроцитов образуется нердоглобин, из него после отщепления атома железа и глобина – биливердин, который превращается, восстанавливаясь, в билирубин. В крови билирубин соединяется преимущественно с альбумином, и этот комплекс называется *свободным, неконъюгированным, непрямым билирубином* (непрямой, так как окраску с диазореактивом Эрлиха дает только после осаждения белка). Он нерастворим в воде, в норме составляет 75% от общего билирубина крови (6,8–20.5 мкмоль/л по методу Ендрашика и др.), нетоксичен, не проникает в мозг и, следовательно, не может вызвать билирубиновую энцефалопатию. Свободный билирубин, не включенный в билирубин-альбуминовый комплекс, легко проходит через гематоэнцефалический барьер и, взаимодействуя с фосфолипидами мембран нейронов, поступает в клетки центральной нервной системы и может их повредить. Однако в норме концентрация свободного билирубина в крови настолько мала, а способность альбумина его связывать столь высока, что он не оказывает токсического действия.

У своего васкулярного полюса гепатоциты осуществляют захват из крови неконъюгированного билирубина, от которого в цитоплазматической мембране отделяется альбумин. В переносе билирубина через мембрану клетки, а затем из цитоплазмы в мембрану эндоплазматического ретикулума участвуют белки Y (лигандин) и Z (глутатионтрансферазы). В мембране эндоплазматического ретикулума гепатоцита билирубин конъюгируется с *уридилдифосфоглюкуроновой кислотой* (УДФГК) под влиянием фермента

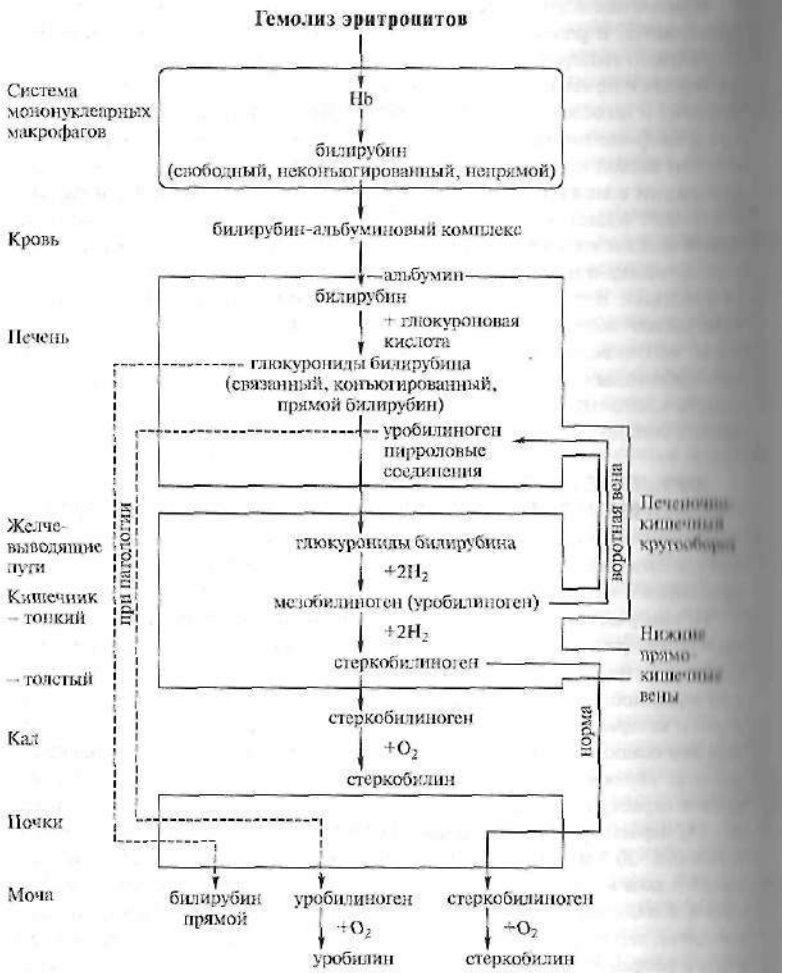


Рис. 22.2. Схема образования и выделения желчных пигментов.

УДФ-глюкуронилтрансферазы и образуется моноглюкуронид билирубина (МГБ), который у билиарного полюса гепатоцита переходит через гепатоканаликулярную мембрану в желчь по градиенту концентрации, создаваемому желчными кислотами (энергозависимый процесс). В желчных канальцах из двух молекул МГБ образуется диглюкуронид билирубина (ДГБ) при участии билирубин-глюкуронидтрансферазы. Таким образом, в желчи содержится *конъюгированный билирубин* (в основном ДГБ), растворимый в воде, так назы-

несвязанный, или прямой, билирубин (дает прямую реакцию с диазореактивом).

Во внепеченочных ходах, желчном пузыре и тонком кишечнике (главным образом) от ДГБ под действием ферментов кишечной микрофлоры отщепляется глюкуроновая кислота (деконъюгация), свободный билирубин проникает в кровь, а оставшийся ДГБ восстанавливается до *уробилиногена* (мезобилиногена), часть которого всасывается через кишечную стенку в кровь и из воротной вены поступает в печень (печеночно-кишечный кругооборот), где разрушается до пиррольных соединений. В связи с тем что уробилиноген в норме в общий кровоток не попадает, он отсутствует и в моче. Большая часть уробилиногена в толстом кишечнике восстанавливается до *стеркобилиногена*, выделяемого с калом в виде окисленной формы — *стеркобилина*. Незначительное количество стеркобилиногена, всосавшись в кровь в нижнем отделе толстого кишечника, через нижние геморроидальные вены поступает в систему нижней полой вены и выводится с мочой, в которой в норме содержатся следы стеркобилиногена. Однако в клинической практике его принято называть уробилиногеном или же уробилиновыми телами (общий термин для выделяемых с мочой продуктов обмена билирубина).

Нарушение желчеобразования проявляется в увеличении или уменьшении секреции желчи, как правило, с одновременным изменением ее состава.

Этиология. Причинами увеличения или уменьшения желчеобразования могут быть следующие: 1) изменение нейрогуморальной регуляции (например, увеличение секреции желчи при усилении тонуса блуждающего нерва или повышении инкреции секретина и гастрина); 2) алиментарные факторы, некоторые лекарственные растения и препараты (жиры, яичный желток, настой кукурузных рылец, сорбит, дефицит белка); 3) экзогенные и эндогенные факторы, нарушающие *энергетический обмен в организме, в том числе и в печени, не пораженной патологическим процессом* (гипоксия, перегревание, гипотермия, *отравление цианидами*); 4) *поражение печени и желчевыводящих путей* (гепатит, гепатоз, холецистит), приводящее к нарушению *секреторной функции гепатоцитов вследствие их дистрофии* и деструкции и изменению реабсорбции компонентов желчи; 5) *снижение активности кишечной микрофлоры*, уменьшающее печеночно-кишечный кругооборот компонентов желчи и, следовательно, их концентрацию в желчи (при патологических процессах в тонкой кишке, под влиянием антибиотиков); 6) нарушение образования и обмена билирубина и желчных кислот и изменение их содержания в желчи.

Патогенез. К механизмам, обусловливающим количественные и качественные нарушения желчеобразования, относятся: 1) изменение секреторной активности гепатоцитов; 2) нарушение реабсорбции компонентов желчи в желчевыводящих путях и кишках (печеночно-кишечный кругооборот); 3) сдвиги в транс- и интерцеллюлярной фильтрации некоторых веществ из крови в печеночные капиллярные сосуды.

В связи с тем что секреция желчи и реабсорбция ее компонентов являются энергозависимыми процессами, в основе их нарушения лежат энергетические сдвиги в тканях (нарушение активности ферментов биологического окисления, сопряженности тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования и др.). Изменение фильтрации обусловлено колебаниями осмотического градиента и состоянием проницаемости мембран.

Нарушение печеночно-кишечного кругооборота некоторых компонентов желчи происходит при изменении ферментативной активности микрофлоры кишок, которая обеспечивает биохимическое превращение желчных кислот и связанного билирубина (образование их производных, деконъюгирование, разрушение) и последующую реабсорбцию в тонкой кишке, возвращение с кровью в печень и повторную экскрецию с желчью. Количество реабсорбированных в кишках желчных кислот определяет интенсивность их биосинтеза в печени и влияет на холатохолестериновый индекс желчи, играющий важную роль в ее литогенных свойствах, т.е. способности желчи к образованию камней.

Нарушение желчевыделения. *Этиология.* Причинами нарушения прохождения желчи по желчевыводящим путям в двенадцатиперстную кишку могут быть: 1) механическое препятствие оттоку желчи при сдавлении желчевыводящих путей извне (опухолью головки поджелудочной железы, воспаленной тканью, рубцом) или их закупорке (камнем, гельминтами, густой желчью); 2) нарушение иннервации желчевыводящих путей – гипер- и гипокинетические дискинезии (например, уменьшение желчевыделения при спазме сфинктера шейки желчного пузыря); 3) изменение гуморальной регуляции желчевыделения (желчевыделение усиливается при гиперпродукции секретина, холецистокинина, мотилина).

Патогенез нарушения желчевыделения рассматривается ниже (см. «Подпеченочная желтуха»).

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЕМ ЖЕЛЧЕОБРАЗОВАНИЯ И ЖЕЛЧЕВЫДЕЛЕНИЯ

Нарушения желчеобразования и желчевыделения проявляются в виде следующих синдромов: желтухи, холемии, ахолии, дисхолии.

Желтуха (icterus) – синдром, возникающий при увеличении содержания в крови билирубина и характеризующийся желтой окраской кожи, слизистых оболочек, склер в результате отложения в них желчных пигментов при нарушении желчеобразования и желчевыделения.

Классификация. В зависимости от первичной локализации патологического процесса, приводящего к развитию желтухи, и механизма возникновения выделяют такие виды желтухи: 1) надпеченочную, вызванную повышенной продукцией билирубина, главным образом в связи с усилением распада эритроцитов (гемолитическая желтуха) и реже при нарушении плазменного транспорта билирубина;

печеночную желтуху, обусловленную нарушением захвата, конъюгации и экскреции билирубина гепатоцитами вследствие их повреждения при различных патологических процессах, а также приобретенных и наследственных дефектах структуры гепатоцитов и ферментов, участвующих в метаболизме и транспорте билирубина в клетках печени; 3) подпеченочную желтуху (механическую), возникающую при затруднении оттока желчи по внепеченочным желчевыводящим путям.

Надпеченочная желтуха. К этой группе относятся: 1) гемолитическая желтуха, которая развивается в результате повышенного распада эритроцитов; 2) шунтовая гипербилирубинемия — при возрастании образования так называемого шунтового билирубина из гемоглобина незрелых форм эритроцитов (например, нормобластов костного мозга в результате неэффективного эритропоэза при B_{12}-дефицитной анемии) или же из гема таких протеидов, как миоглобин, цитохромы, каталаза, при обширных гематомах, инфарктах; 3) желтуха при нарушении плазменного транспорта билирубина — при разрыве связи между билирубином и альбумином некоторыми лекарственными препаратами или же нарушении образования билирубин-альбуминового комплекса вследствие резкого уменьшения содержания альбумина в крови.

Этиология. Причины возникновения гемолитической желтухи — это те этиологические факторы, которые приводят к развитию гемолиза эритроцитов и гемолитической анемии (см. главу XVIII — «Гемолитическая анемия»).

Патогенез. При усиленном гемолизе эритроцитов в звездчатых эндотелиоцитах печени, макрофагах селезенки, костного мозга образуется столь большое количество свободного (непрямого, неконъюгированного) билирубина, что гепатоциты печени оказываются не в состоянии полностью извлечь его из крови и связать с уридиндифосфоглюкуроновой кислотой (относительная печеночная недостаточность). Кроме того, гемолитические яды часто являются гепатотоксическими веществами, а поражение гепатоцитов затрудняет метаболизм и транспорт билирубина в них. В крови увеличивается содержание неконъюгированного билирубина (непрямая гипербилирубинемия), который не выводится с мочой из-за своей связи с альбумином. Может возрасти уровень конъюгированного (прямого) билирубина, что обусловлено его обратной диффузией в кровь после того, как способность гепатоцита экскретировать связанный билирубин в желчь оказалась исчерпанной.

При очень высокой непрямой гипербилирубинемии (260–550 мкмоль/л), когда не весь свободный билирубин включается в билирубин-альбуминовый комплекс, развивается так называемая ядерная желтуха (окрашивание ядер головного мозга) с поражением ядер центральной нервной системы и неврологической симптоматикой (энцефалопатия), что особенно характерно для гемолитической болезни (анемии) новорожденных при резус-несовместимости эритроцитов

матери и плода. Токсическое действие свободного билирубина на нервную систему может проявиться и при незначительном повышении билирубина в крови, но наличии гипоальбуминемии, повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера, мембран нервных клеток (при нарушении обмена липидов, гипоксии).

При гемолитической желтухе в печени, желчевыводящих путях и кишечнике синтезируется избыточное количество глюкуронидов билирубина, уробилиногена, стеркобилиногена (*гиперхолия* – увеличенная экскреция желчи в кишечник), что приводит к повышенному выделению стеркобилина и уробилина с калом и мочой. Однако при этом отсутствуют холемический синдром (желчные кислоты в кровь не поступают) и расстройство кишечного пищеварения (ахолического синдрома, как при других желтухах). К гемолитической желтухе могут присоединиться печеночная желтуха, если одновременно с гемолизом будут поражены гепатоциты, и механическая желтуха вследствие закупорки желчевыводящих путей желчными тромбами и камнями из билирубина, холестерина и кальция.

Печеночная желтуха. *Этиология.* Причиной возникновения печеночной желтухи является прежде всего действие этиологических факторов, вызывающих повреждение гепатоцитов (инфекция, токсические, в том числе лекарственные, вещества, внутрипеченочный холестаз), а также наследственный дефект захвата, конъюгации и выведения билирубина из гепатоцита.

Патогенез. Выделяют следующие патогенетические разновидности печеночных желтух:

1. *Печеночная желтуха вследствие нарушения захвата билирубина гепатоцитом* может возникнуть: а) в результате уменьшения в печеночной клетке содержания белков Y (лигандина) и Z, обеспечивающих перенос билирубина через цитоплазматическую мембрану из крови в клетку (при белковом голодании); б) из-за конкурентного торможения захвата билирубина (рентгеноконтрастными веществами, некоторыми медикаментами, например антигельминтными препаратами); в) вследствие генетически детерминированного нарушения структуры мембраны васкулярного полюса гепатоцитов (это ведет к изменению проницаемости мембраны), отщепления в ней свободного билирубина от связи с альбумином и переноса билирубина в гепатоцит (при наследственном синдроме Жильбера–Мейленграхта). При этом уже вторично не происходит конъюгация билирубина и возникает непрямая гипербилирубинемия (увеличивается количество свободного билирубина). В моче и кале снижается содержание стеркобилина из-за нарушения образования глюкуронидов билирубина в гепатоцитах и, следовательно, их производных в желчных капиллярах и кишечнике.

2. *Печеночная желтуха вследствие нарушения конъюгации билирубина* с уридиндифосфоглюкуроновой кислотой в мембране эндоплазматического ретикулума возникает при снижении активности УДФ-глюкуронилтрансферазы, катализирующей этот процесс.

Такой механизм развития печеночной желтухи отмечается при физиологической желтухе новорожденных, у недоношенных детей, при вскармливании грудным молоком матери с высоким содержанием прегнандиола (эстрогены подавляют активность УДФ-глюкуронилтрансферазы, конкурируя с билирубином за связь с ней), при применении ряда лекарственных препаратов (викасол), гипотиреозе, а также наследственном дефиците фермента (синдром Криглера–Найяра, синдром Жильбера). Отсутствие или понижение активности УДФ-глюкуронилтрансферазы обусловливает нарушение образования связанного билирубина, количество которого в желчи уменьшается, что приводит к снижению выделения стеркобилина с калом и мочой. В то же время в крови возрастает концентрация неконъюгированного билирубина – *непрямая гипербилирубинемия*. Высокий уровень свободного билирубина при синдроме Криглера–Найяра вызывает тяжелую энцефалопатию из-за развития ядерной желтухи.

3. *Печеночная желтуха вследствие нарушения экскреции билирубина* из гепатоцита в желчевыводящие пути развивается при изменении проницаемости билиарной части цитоплазматической мембраны печеночной клетки, цитолизе гепатоцитов, разрыве желчных канальцев, сгущении желчи и закупорке внутрипеченочных путей (*внутрипеченочный холестаз*).

Изолированное нарушение выведения конъюгированного билирубина имеет место при наследственных синдромах Дубина–Джонсона (с выраженной пигментацией печени в результате накопления в ней субстратов типа меланина как последствие сниженной экскреторной функции гепатоцита) и Ротора, когда в крови увеличивается содержание связанного билирубина – *прямая гипербилирубинемия*, отмечается *билирубинурия* и в то же время пониженное выделение стеркобилина с калом и мочой.

Значительно чаще уменьшение выделения билирубина в той или иной мере сочетается с нарушением его захвата, внутриклеточного транспорта, конъюгации гепатоцитом. Таков механизм возникновения печеночной желтухи при повреждении клеток печени (*гепатоцеллюлярная желтуха*) и внутрипеченочном холестазе (*холестатическая желтуха*), что наблюдается при вирусных, инфекционных, токсических (в том числе медикаментозных) гепатитах, обменных гепатозах, циррозе печени (например, первичном билиарном циррозе), диффузной инфильтрации печени при лейкозах, гемохроматозе.

При повреждении печеночных клеток возникает сообщение между желчными путями, кровеносными и лимфатическими сосудами, через которое желчь поступает в кровь и частично в желчевыводящие пути. Отек перипортального пространства также может способствовать обратному всасыванию желчи из желчных ходов в кровь. Набухшие клетки сдавливают желчные протоки, создавая механическое затруднение оттоку желчи. Метаболизм и функции печеночных клеток нарушаются.

При гепатоцеллюлярной и холестатической разновидности печеночной желтухи резко снижается экскреция конъюгированного билирубина в желчь, и он поступает из патологически измененных гепатоцитов в кровь, возникает *прямая гипербилирубинемия*. В то же время в крови повышается уровень свободного билирубина — *непрямая гипербилирубинемия*, что связано со снижением таких функций гепатоцита, как захват, внутриклеточный транспорт свободного билирубина и его связывание в глюкурониды. Попадание в кровь вместе с желчью желчных кислот обусловливает развитие *холемического синдрома*. Уменьшение поступления желчи в кишечник (*гипохолия*, *ахолия*) ведет к понижению образования метаболитов билирубина и их выделения с калом и мочой (следы стеркобилина), а также появлению симптомов *ахолического синдрома*. Насыщенный желтый цвет мочи объясняется повышенным содержанием в ней прямого билирубина (*билирубинурия*) и уробилина, который недостаточно разрушается в печени после поступления в нее благодаря печеночно-кишечному кругообороту, попадает в общий кровоток и выводится почками (*уробилинурия*).

Повреждение печеночных клеток воспалительно-дистрофическим процессом при гепатоцеллюлярной и холестатической формах печеночной желтухи сопровождается развитием не только экскреторной, но и печеночно-клеточной разновидности печеночной недостаточности с *нарушением всех функций печени*, в том числе метаболической и защитной. При этом нередко понижается свертывание крови.

Подпеченочная желтуха (механическая, обтурационная). Этиология желтухи изложена в подразделе «Нарушение желчевыделения».

Патогенез. Механическое препятствие оттоку желчи приводит к застою (*внепеченочный вторичный холестаз*) и повышению давления желчи выше 2,7 кПа (270 мм вод.ст.), расширению и разрыву желчных капилляров и поступлению желчи прямо в кровь или через лимфатические пути. Появление желчи в крови обусловливает *прямую гипербилирубинемию* (увеличивается содержание конъюгированного билирубина), гиперхолестеринемию, развитие холемического синдрома в связи с циркуляцией в крови желчных кислот, билирубинурию (отсюда темная окраска мочи — «цвета пива») и наличие желчных кислот в моче. Непоступление желчи в кишечник из-за механического препятствия в желчевыводящих путях приводит к тому, что не образуется и, следовательно, не выделяется стеркобилин с калом (обесцвеченный, ахоличный кал) и мочой. Таков же механизм развития ахолического синдрома, наиболее выраженного при механической желтухе при полной обтурации желчевыводящих путей.

Холемический синдром, наблюдаемый при механической и печеночной желтухе (гепатоцеллюлярная и холестатическая желтуха), возникает при попадании желчных кислот в кровь. Он характеризуется брадикардией и снижением артериального давления при действии желчных кислот на рецепторы и центр блуждающего нерва.

синусовый узел сердца и кровеносные сосуды. Токсическое действие желчных кислот на центральную нервную систему проявляется в виде общей астении, раздражительности, сменяющейся депрессией, сонливости днем и бессонницы ночью, головной боли и повышенной утомляемости. Раздражение чувствительных нервных окончаний кожи желчными кислотами приводит к кожному зуду. Увеличение содержания желчных кислот в крови может вызвать гемолиз эритроцитов, лейкоцитолиз, снижение свертывания крови, повышение проницаемости мембран и развитие воспалительного процесса на месте контакта с тканями (печеночный некроз, перитонит, острый панкреатит).

Ахолический синдром обусловлен непоступлением желчи в кишечник при обтурации желчевыводящих путей или нарушении экскреторной функции гепатоцита (при механической и печеночной желтухе). При этом наблюдается расстройство кишечного пищеварения. Вследствие отсутствия в кишках желчных кислот не активируется липаза, не эмульгируются жиры, не образуются растворимые комплексы желчных кислот с жирными кислотами, в связи с чем 60–70% жиров не переваривается, не всасывается и удаляется из организма вместе с калом (*стеаторея*). Нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (ретинола, токоферола, филлохинона) приводит к развитию *авитаминозов*. Без филлохинона (витамина K_1) не образуется протромбин, снижается свертывание крови, что обусловливает повышенную кровоточивость. Отсутствие желчных кислот приводит к нарушению моторики кишечника: ослабляются тонус и перистальтика кишечника, появляется запор. Однако последний нередко сменяется поносом в связи с усилением гнилостных и бродильных процессов в кишках и снижением бактерицидных свойств желчи. Кал обесцвечен, так как при ахолии не образуется стеркобилин, который исчезает и из мочи.

Дисхолия, при которой желчь приобретает литогенные свойства, обусловливает образование желчных камней в желчном пузыре и желчных протоках и развитие желчнокаменной болезни.

Этиология. Причины дисхолии разнообразны: воспалительные процессы, дискинезия желчного пузыря, желчных протоков, заболевания пищевого канала, избыточное содержание холестерина в пище, нарушение обмена веществ (особенно холестеринового, билирубинового).

Патогенез. Одним из основных механизмов возникновения литогенной желчи является снижение холатохолестеринового и лецитинохолестеринового индексов (отношения желчных кислот и лецитина к холестерину желчи). Это может быть вызвано уменьшением печеночно-кишечного кругооборота желчных кислот при патологии кишок и изменении в них микрофлоры, угнетением синтеза желчных кислот в печени (при понижении активности 7α-гидроксилазы), ускорением их всасывания слизистой оболочкой воспаленного желчного пузыря, уменьшением содержания лецитина и увеличением

синтеза холестерина. При уменьшении концентрации желчных кислот и лецитина, обеспечивающих взвешенное состояние холестерина, холестерин выпадает в осадок и дает начало образованию холестериновых камней. Инфекция, застой желчи также способствуют процессу камнеобразования, так как сопровождаются изменением свойств желчи – сдвигом pH в кислую сторону, снижением растворимости солей, выпадением их в осадок, коагуляцией белков и распадающихся клеток. Помимо холестериновых образуются пигментные (при гемолизе эритроцитов), известковые и сложные камни (например, холестериново-пигментно-известковые). Камни обусловливают нарушение желчевыделения и развитие механической желтухи.

НАРУШЕНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ, ЭРИТРОПОЭЗА И СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

Нарушение гемодинамической функции печени проявляется в изменении объема депонированной крови (в печени депонируется в норме около 800 мл крови) и сосудистого тонуса. Увеличение или уменьшение депонирования крови в печеночных венах играет важную роль в изменении объема циркулирующей крови при патологии сердечно-сосудистой системы, водно-электролитного обмена и др. Выход крови из сосудов печени в общий кровоток является компенсаторной реакцией при кровопотере, высотной болезни.

Нарушение гемодинамической функции печени может привести к развитию артериальной гипотензии и синдрома портальной гипертензии.

В основе возникновения *печеночного гипотензивного синдрома* лежат уменьшение в пораженной патологическим процессом печени синтеза ангиотензиногена (т.е. отсутствует субстрат для образования ангиотензина при действии ренина) и повышенная продукция феритина, вызывающего расширение сосудов. Кроме того, как было сказано выше, гипотензивным влиянием обладают желчные кислоты (при холемическом синдроме, наблюдаемом при паренхиматозной и механической желтухе).

Повышение сосудистого сопротивления в системе воротной вены приводит к развитию *синдрома портальной гипертензии*, для которого характерно увеличение давления в этой системе. В зависимости от места возникновения препятствия оттоку крови выделяют три разновидности портальной гипертензии: *надпеченочную* (при тромбозе, эмболии, сдавлении нижней полой вены и печеночных вен, правожелудочковой недостаточности сердца, перикардите), *внутрипеченочную* (при циррозе, метастазах опухолей в печени), *подпеченочную* (тромбоз, сдавление воротной вены).

Главным звеном в патогенезе портальной гипертензии является застой крови в системе воротной вены. Компенсаторное развитие коллатерального кровообращения частично обеспечивает отток крови через анастомозы воротной вены с полыми, печеночной артерией

через новообразованные сосуды с печеночными венами. Застой крови в органах брюшной полости ведет к изменению их функций, нарушению общей гемодинамики и асциту – скоплению жидкости в брюшной полости.

Развитие портокавальных анастомозов является не только проявлением компенсации, но и причиной возникновения кровотечений из варикозно расширенных коллатералей, а также печеночной энцефалопатии и комы.

Нарушение эритропоэза при поражении печени патологическим процессом связано с уменьшением депонирования в ней таких необходимых для кроветворения факторов, как цианокобаламин, фолиевая кислота, железо, что приводит к развитию анемии.

Патологические изменения гепатоцитов могут обусловить *снижение свертывания крови вследствие уменьшения синтеза протромбина*, факторов V, VII, IX, X и фибриногена. Кроме того, при печеночной и механической желтухе возникает гиповитаминоз К как следствие гипо- и ахолии и нарушения всасывания жиров. При недостатке этого витамина в организме снижается образование протромбина и других факторов свертывания крови. Все сказанное выше объясняет частоту геморрагического диатеза при заболеваниях печени.

Глава XXIII. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ПОЧЕК

Почки являются важнейшим органом по поддержанию гомеостаза (постоянства внутренней среды организма), обеспечивая постоянство объема жидкостей (изоволемию), осмотическую концентрацию (изотонию), ионный состав (изоионию), концентрацию ионов водорода (изогидрию). Нарушения в деятельности почек могут вести к вторичным изменениям указанных показателей. Некомпенсированные нарушения основных гомеостатических констант являются отражением недостаточности почек. С другой стороны, первичные изменения внутренней среды организма, например расходование или накопление электролитов, воды, ионов водорода, могут существенно усложнить или нарушить функции почек (дисэлектролитная нефропатия — гипокалиемическая, гипонатриемическая в выраженной форме с признаками недостаточности почек).

Не менее важна роль почек по выведению из организма продуктов азотистого обмена, различных чужеродных веществ. Соответственно нарушение экскреции веществ является одним из важных проявлений недостаточности почек.

Почки характеризуются интенсивным кровоснабжением, высоким уровнем энергетического обмена, которые и определяют повышенную чувствительность их к нарушениям кровообращения, к воздействию различных токсических, в том числе лекарственных, веществ.

Почки являются не только важнейшим экскреторным, но и инкреторным органом, участвующим в регуляции сосудистого тонуса (ренин-ангиотензинная система, простагландины) и эритропоэза (эритропоэтин, ингибитор эритропоэза). С этим связаны высокая частота и степень развития гипертензивного и анемического синдромов в условиях патологии почек.

Белковый состав почечной ткани, в особенности клубочков, характеризуется антигенной общностью с белками соединительной ткани и некоторых микроорганизмов, в частности стрептококков. Это определяет зависимость отдельных заболеваний почек (острый и хронический диффузный гломерулонефрит) от диффузных поражений соединительной ткани и заболеваний стрептококковой природы, а также важную роль в патогенезе острого и хронического гломерулонефрита иммунного и аутоиммунного механизмов.

Наконец, учитывая то, что моча может служить средой для микроорганизмов, а почки обладают слабой сопротивляемостью в отношении патогенных микробов, возникновение некоторых заболеваний почек часто связано с гематогенной или восходящей инфекцией (острый и хронический пиелонефрит).

НАРУШЕНИЕ ОСНОВНЫХ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК

Количество мочи, образуемой почками в единицу времени, равно разности между количеством жидкости, профильтровавшейся в клубочках и реабсорбировавшейся в канальцах. Увеличение суточного количества мочи – диуреза (в норме 1,5 л), называется *полиурией*, уменьшение (меньше 500 мл/сут.) – *олигурией*, отсутствие отделения мочи или уменьшение суточного диуреза ниже 100 мл – *анурией*. К этому могут вести как нарушения функций клубочков или канальцев, так и сопряженности (дисфункция) их деятельности.

В клинике и эксперименте используют различные методы для определения характера и степени нарушений основных почечных функций. Весьма информативным является определение показателя очищения – *клиренса* (от англ. clear – ясный, светлый, прозрачный). Он отражает количество плазмы или сыворотки крови (в миллилитрах), которое полностью очищается от данного экзогенного или эндогенного вещества при прохождении через почки за 1 мин.

Клиренс (С) вычисляют по формуле:

$$C = \frac{U \times V}{P},$$

где С – клиренс исследуемого вещества, мл/мин; U – концентрация исследуемого вещества в моче, мг/мл; V – диурез, мл/мин; P – концентрация исследуемого вещества в плазме, мг/мл.

Для определения величины клубочковой фильтрации используют экзогенные (полисахарид инулин), а также эндогенные (креатинин) вещества, которые фильтруются в клубочках и не реабсорбируются и не секретируются в канальцах. В норме клиренс креатинина варьирует в пределах 130–90 мл/мин. Это означает, что здоровые почки за 1 мин очищают от креатинина 130–90 мл плазмы и столько же образуется первичной мочи.

Величина смешанного фильтрационно-реабсорбционного клиренса варьирует в зависимости от интенсивности реабсорбции тех или иных веществ в канальцах почек (в норме для глюкозы – 0, для мочевой кислоты – 10–15, для мочевины 75 мл/мин).

Величина смешанного фильтрационно-секреторного клиренса больше *фильтрационного и составляет для фенолрота* 400 мл/мин, *для парааминогиппуровой кислоты* – 600–700 мл/мин. В последнем случае величина клиренса приближается к величине почечного кровотока (1300 мл/мин), если сделать перерасчет на показатель гематокрита.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИЙ КЛУБОЧКОВ НЕФРОНОВ

Нарушение фильтрации. *Нарушения диуреза прежде всего могут* быть обусловлены изменениями величины клубочковой фильтрации (в норме от 100 до 140, в среднем 120 мл/мин). Различают почечные и внепочечные механизмы нарушения фильтрации. *Уменьшение фильтрации* возможно в следующих случаях:

1. При снижении гидростатического давления на стенку капиллярных сосудов. Это, *в свою очередь, может быть связано с падением*



Рис. 23.1. Зависимость скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и почечного плазмотока (ППТ) от уровня артериального давления (по П.Стерки, 1984)

артериального давления ниже 80 мм рт.ст. вследствие шока и коллапса различного генеза, недостаточности кровообращения, уменьшения объема циркулирующей крови (рис. 23.1); уменьшением интенсивности кортикального почечного кровотока вследствие спазма приносящих артериол или органических изменений аорты, почечных артерий, внутрипочечных сосудов.

2. При подъеме онкотического давления крови выше 25–30 мм рт.ст. вследствие гемоконцентрации из-за обезвоживания организма при переливании больших объемов белковых кровезаменителей, а также при некоторых заболеваниях, протекающих с гиперпротеинемией.

3. При увеличении давления в капсуле клубочков выше 20 мм рт.ст., что наблюдается при замедленной реабсорбции жидкости в проксимальной части канальцев нефронов, закупорке просвета канальцев цилиндрами, некротическими массами, наличии препятствия для выделения мочи в мочевых путях (некроз, сгустки, камни, опухоли).

4. При изменении состояния клубочкового фильтра – уменьшении количества функционирующих клубочков (в норме около 2 млн), общей фильтрационной поверхности (в норме около 1,5 м^2), числа, площади и диаметра пор (в норме до 5 нм), увеличении толщины клубочковой мембраны (в норме 80–120 нм), ее физико-химических свойств. Подобные нарушения наблюдаются прежде всего при воспалительном процессе, непосредственно поражающем клубочковую мембрану (гломерулонефрит и др.).

Повреждение почечного фильтра и, как следствие, уменьшение клубочковой фильтрации и диуреза могут наблюдаться при нарушении трофики клубочковой мембраны из-за нарушения кровоснабжения почек, гипоксии различного генеза, токсических влияний.

На *увеличение фильтрации* влияют следующие факторы:

1. Повышение гидростатического давления на стенку капиллярных сосудов клубочков, которое наблюдается при увеличении объема внутрисосудистой жидкости, при увеличении объемной скорости кортикального кровотока в связи с уменьшением тонуса приводящих артериол (в стадии подъема температуры при лихорадке, в условиях натрийизбыточной диеты); при повышении тонуса отводящих

ренин в связи с нервно-рефлекторными и гуморальными влияниями, наблюдающимися в ранней стадии гипертонической болезни.

2. Понижение онкотического давления крови (гипоальбуминемия), перераспределение белковых фракций крови в сторону преобладания грубодисперсных глобулинов, имеющих низкое онкотическое давление (при гепатите, циррозе печени).

Повышение проницаемости клубочковой мембраны. Кардинальным признаком повышения проницаемости клубочковой мембраны является *протеинурия* – выделение с мочой плазменных белков сверх того количества, которое содержится в физиологических условиях (30–100 мг/сут.), а также появление в моче белковых фракций с *большой относительной молекулярной массой* (свыше 70 000).

Механизм протеинурии, обусловленной повышением проницаемости клубочкового фильтра, связывают, с одной стороны, с увеличением фильтрации вследствие увеличения диаметра пор, а с другой – с физико-химическими изменениями в базальной мембране, облегчающими диффузию или устраняющими электрический барьер для фильтрации[1].

Такими изменениями со стороны клубочковой мембраны могут сопровождаться функциональные нарушения почечной гемодинамики, вызванные введением адреналина, норадреналина, возникающие в положении стоя у детей (ортостатическая протеинурия), *при тяжелой работе* (*маршевая протеинурия*), *при потере жидкости* у грудных детей (дегидратационная протеинурия), при охлаждении. Белок в моче может появиться после приема пищи с большим содержанием белков, особенно у детей (алиментарная протеинурия). Выраженность большинства из указанных *функциональных протеинурий* незначительна (обычно до 1 г/л); они исчезают после устранения соответствующих причин.

В противоположность этому *органические протеинурии* (при остром и хроническом *гломерулонефрите*, *нефротическом синдроме* и другихорганических поражениях почек) отличаются стойким характером, нередко выраженной интенсивностью (при нефротическом синдроме – от 10–15 до 120 г/л), наличием в моче фракций плазменных белков с высокой относительной молекулярной массой 70 000–820 000 (*неселективная протеинурия*).

---

[1] Согласно новейшим данным, барьерные функции клубочкового фильтра по отношению к макромолекулам зависят от размера его пор, величины заряда молекул белка и самой мембраны, от функции эндотелия капилляров и состояния кровотока в клубочках. *В физиологических условиях при нормальной гемодинамике фильтрации подвергаются* молекулы белка с относительной молекулярной массой ниже 65 000–70 000. Клубочковый ультрафильтрат содержит 10–20 мг белка в 100 мл, значительная часть которого реабсорбируется в проксимальных извитых канальцах. Суточная моча взрослого человека может содержать до 100 мг белка (в основном альбумины, β-микроглобулины, *трансферрин*). *Крупномолекулярные белки (γ- и β-глобулины) в моче здоровых людей* не обнаруживаются. Надежным показателем гломерулярной проницаемости считается соотношение клиренсов альбумина и креатинина, которое у взрослых составляет $3{,}3 \cdot 10^{-6}$ (Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е., 1989).

Промежуточное положение занимает протеинурия при недостаточности кровообращения, при инфекционных заболеваниях и некоторых токсических состояниях, при тиреотоксикозе, механической и паренхиматозной желтухе, при энтероколите, кишечной непроходимости, ожогах.

В тех случаях когда протеинурия не связана с поражением почек, а обусловлена воспалительным процессом в мочевых путях, ее называют *внепочечной, или ложной, протеинурией* (белка обычно не более 1 г/л).

Повреждение клубочковой мембраны, в частности стенки капиллярных сосудов, может сопровождаться выходом эритроцитов в просвет канальцев и появлением их в моче (почечная клубочковая гематурия), часто в виде «теней» (выщелоченные эритроциты). Такая гематурия является одним из ведущих симптомов очагового нефрита, острого и хронического гломерулонефрита.

Почечную гематурию следует отличать от внепочечной, обусловленной травмой или воспалением мочевых путей. Отличительными признаками *внепочечной гематурии* являются наличие в моче в осадке большого количества свежих невыщелоченных эритроцитов и «белково-эритроцитарная диссоциация» (отсутствие органической протеинурии).

Нарушение экскреции веществ. Важнейшими патофизиологическими проявлениями нарушения функции клубочков, возникающими в связи с уменьшением фильтрации, являются задержка выведения из организма продуктов азотистого обмена и повышение их концентрации (остаточного азота) в крови – *азотемия*. Последняя обусловлена главным образом накоплением в крови мочевины, мочевой кислоты, креатина, креатинина, эрготианина, аммиака, в меньшей степени аминокислот, а также токсических продуктов, образующихся при гниении в кишках, – индикана, фенолов, индола, скатола.

Уровень азотемии может быть различным – от едва превышающего верхнюю границу нормальных величин остаточного азота (35,7 ммоль/л) до 142,8–357 ммоль/л. Определяющим фактором является степень снижения величины клубочковой фильтрации.

В результате нарушения экскреторной функции клубочков задерживается выведение фосфатов, сульфатов и органических кислот и повышается концентрация их в крови – *гиперфосфатемия, гиперсульфатемия, гиперацидемия*. Анионы указанных веществ во внеклеточной жидкости вытесняют гидрокарбонаты, уменьшают щелочной резерв крови (до 18–13,5 ммоль/л, в норме – 25–31 ммоль/л), что приводит к развитию ацидоза (*ренальный азотемический ацидоз*).

Задержка выведения из организма электролитов (ионов калия, натрия, магния и хлора) и перераспределение их между внеклеточным и внутриклеточным пространством – накопление ионов магния и калия во внеклеточном, в том числе в крови (*гиперкалиемия, гипермагниемия*), а натрия – во внутриклеточном секторе с понижением

концентрации в плазме крови натрия (гипонатриемия) и хлора (гипохлоремия) – являются результатом нарушения функционирования натрий-калиевого насоса, которое возникает вследствие развития *клеточного ацидоза. Ему сопутствует развивающаяся гипергидратация*, которая может быть как вне-, так и внутриклеточной.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИЙ КАНАЛЬЦЕВ

Нарушения канальцевых функций, сопровождающиеся изменением гомеостаза или избирательным нарушением парциальных функций канальцев, называются тубулярной недостаточностью (тубулярный синдром).

По происхождению тубулярная недостаточность может быть наследственно обусловленной (в ее основе лежит дефект ферментных систем, ответственных за реабсорбцию или секрецию определенных веществ) и приобретенной. Основными причинами приобретенной тубулярной недостаточности являются перенапряжение процессов реабсорбции вследствие избытка реабсорбируемых веществ в первичной моче; угнетение ферментных систем токсическими веществами, лекарственными препаратами; расстройство гормональной регуляции ферментативных процессов и механизмов транспорта веществ в канальцах; структурные изменения в канальцах нефронов воспалительной и дистрофической природы, возникающие вследствие нарушения кровообращения, прямых токсических влияний, дисметаболических нарушений, действия инфекционных агентов.

Нарушения реабсорбции ионов натрия и воды. *Увеличение реабсорбции ионов натрия и воды* может возникать:

1. При избыточной продукции альдостерона – гормона коры надпочечников, стимулирующего реабсорбцию ионов натрия в канальцах нефронов и секрецию ионов калия (в обмен на ионы натрия). Усиление реабсорбции ионов натрия как за счет осмотического градиента, так и вследствие стимуляции выделения вазопрессина влечет за собой усиление реабсорбции воды. В результате возникают накопление натрия и воды во вне- и внутриклеточном пространстве, гиперволемия, отеки, гипокалиемия. При значительной потере ионов калия происходят дистрофические изменения в эпителии канальцев и снижение чувствительности его к вазопрессину, в результате чего задержки воды может и не быть из-за полиурии.

2. В олигоанурической стадии острой недостаточности почек. Предполагается, что при этом в проксимальной части канальцев нефронов резко усиливается пассивная диффузия воды в строму почек из-за высокой концентрации в ней мочевины.

3. При увеличении секреции H^+ (усиление ацидо- и аммониогенеза при ацидозе).

Основными причинами *уменьшения реабсорбции ионов натрия и воды* являются следующие:

1. Нарушение гормональной регуляции, которое может возникнуть вследствие недостаточного образования альдостерона или

блокирования его действия с помощью диуретических средств типа спиронолактонов (искусственных аналогов прогестерона). Характерными для этих состояний, кроме пониженной реабсорбции ионов натрия и воды, являются задержка калия в организме, повышенное выделение натрия с мочой, низкая относительная плотность мочи. Вследствие увеличения диуреза возможно развитие гипогидратации. Уменьшение реабсорбции ионов натрия и воды может возникнуть также при врожденной нечувствительности канальцев нефронов к альдостерону. Уменьшение реабсорбции воды происходит при недостаточной продукции вазопрессина, влияющего на водопроницаемость стенки дистальной части канальцев нефронов и собирательных почечных трубочек. Для данного состояния характерно выделение большого количества мочи с низкой относительной плотностью (diabetus insipidus – несахарное мочеизнурение). Существует также нефрогенная форма несахарного мочеизнурения, характеризующаяся пониженной чувствительностью канальцевого эпителия к вазопрессину.

2. Нарушение процессов ацидо- и аммониогенеза, при которых уменьшение реабсорбции натрия в канальцах почек обусловлено снижением секреции в мочу ионов водорода и аммония.

3. Угнетающее действие некоторых ингибиторов метаболизма на реабсорбцию ионов натрия. К ним принадлежат уабаин, тормозящий натрийзависимую АТФазу и активный транспорт ионов натрия из клеток в околоканальцевую межклеточную жидкость; ртутные диуретики, блокирующие сульфгидрильные группы ферментов, участвующих в активном транспорте ионов; диамокс, который, ингибируя карбоангидразу, нарушает тем самым канальцевую секрецию ионов водорода и их замену на ионы натрия. На этом принципе основано применение диамокса в качестве диуретика.

4. Повышение содержания в первичной моче осмотически активных веществ (глюкозы, мочевины), которые, удерживая воду в просвете канальцев, ограничивают ее реабсорбцию (осмотический диурез).

5. Денервация почки или введение адреноблокаторов.

6. Воспалительные, дистрофические, атрофические и некротические изменения эпителия канальцев и окружающей межуточной ткани, которые приводят к наиболее тяжелым нарушениям реабсорбции ионов натрия. Проявляются они понижением или полной потерей способности канальцевого аппарата концентрировать и разводить мочу. Первое состояние называется *гипостенурией* (относительная плотность мочи в зависимости от характера питания и водного режима составляет около 1,010, что соответствует величине относительной плотности первичной мочи), второе – *изостенурией* (относительная плотность мочи равна 1,010 и не изменяется под влиянием водно-пищевого режима). При нормальной функции канальцев нефронов относительная плотность мочи колеблется в широком диапазоне – от 1,002 до 1,035 и более – благодаря способнос-

ти почек ограничивать реабсорбцию воды в условиях водной нагрузки или, наоборот, усиливать всасывание воды в условиях сухоядения. Гипо- и изостенурия нередко сочетается с повышенным диурезом. Такая полиурия способствует выведению из организма «шлаков». Основные клинические и патофизиологические проявления ее обусловлены гиповолемией и гипокалиемией.

Если же при наличии гипо-, изостенурии развивается олигурия, то расстройства почечных функций и гомеостатических констант принимают более тяжелый характер.

Нарушение реабсорбции белка. Возникающая при нарушении реабсорбции белка *тубулярная протеинурия* может быть двух типов: 1) связанная с нарушением реабсорбции белка; 2) обусловленная поступлением в мочу белковых молекул из разрушенных клеток канальцев.

Первый тип тубулярной протеинурии наблюдается при отравлении кадмием, фенацетином, при гипоксии, ожогах, при гипервитаминозе D, трансплантации почек, септицемии, при острой недостаточности почек, при синдроме Фанкони (см. ниже), дисметаболических поражениях почек. Характеризуется невысоким содержанием в моче альбуминов и наличием преимущественно низкомолекулярных белков (до 70 000) (*селективная протеинурия*). Поскольку в нормальных условиях эпителий канальцев осуществляет практически полную реабсорбцию указанных белков, то их появление в моче считается признаком избирательного (селективного) нарушения механизма реабсорбции.

При тяжелых формах поражения канальцевого аппарата, характеризующихся наличием грубых дистрофических изменений клеток канальцев, в моче появляются белки с большой относительной молекулярной массой (свыше 70 000). Такую протеинурию рассматривают как *неселективную*. В механизме ее возникновения имеет значение нарушение способности эпителия канальцев подвергать ферментативному расщеплению крупномолекулярные белки, попавшие в мочу через поврежденный клубочковый фильтр[1].

При втором типе тубулярной протеинурии в моче могут появляться гиалиновые, эпителиальные восковидные и зернистые цилиндры. Белковую основу цилиндров составляет уропротеин Тамма–Хорсфалла, продуцируемый эпителием извитых канальцев. Зернистые и восковидные цилиндры, как правило, являются признаком органического поражения почечной паренхимы.

Нарушение реабсорбции глюкозы проявляется в виде *глюкозурии* – выделения глюкозы с мочой. Глюкозурия внепочечного происхождения возникает во всех случаях гипергликемии, превышающей «почечный порог», – 8,8–10 ммоль/л (160–180 мг%). Почечная глюкозурия проявляется на фоне нормального или даже пониженного

[1] Неселективная протеинурия свидетельствует о повреждении всего нефрона – повышении проницаемости клубочковой мембраны и повреждении эпителия канальца.

уровня глюкозы в крови. Наблюдается при хронических заболеваниях почек, интоксикации свинцом, ртутью, ураном, а также как наследственная аномалия, передающаяся по доминантному типу.

Основным механизмом почечной глюкозурии является снижение активности (приобретенные формы) или генетически обусловленный дефицит ферментов (гексокиназа, глюкозо-6-фосфатаза), обеспечивающих канальцевую реабсорбцию глюкозы.

В эксперименте почечную глюкозурию воспроизводят с помощью флоридзина – ингибитора фосфорилирования в клетках канальцев нефронов. Выраженные формы почечной глюкозурии сопровождаются полиурией, возникающей по механизму осмотического диуреза.

Нарушения реабсорбции неорганического фосфата и кальция. *Наследственный фосфатный почечный диабет.* Проявляется значительным повышением суточной экскреции фосфатов и вследствие этого снижением уровня их в плазме крови; нормальным или слегка пониженным уровнем кальция в крови, повышенной кальциурией; деминерализацией костей; различными формами рахита (у детей) и остеомаляции (у взрослых), резистентными к лечению большими дозами витамина D. В большинстве случаев заболевание имеет наследственный характер.

Фосфатный почечный диабет характеризуется первичным поражениемпроксимальной части канальцев нефронов в отношении их способности реабсорбировать фосфаты или повышением чувствительности канальцев нефронов к паратирину (псевдогиперпаратиреоидизм).

Наследственная остеодистрофия (псевдогипопаратиреоидизм) характеризуется такими же изменениями в крови, как и истинный гипопаратиреоз, – гипокальциемией, гиперфосфатемией. Однако применение паратирина не устраняет эти изменения и не повышает экскрецию фосфатов с мочой вследствие резистентности канальцев нефронов к действию гормонов. Считают, что такая резистентность обусловлена отсутствием или дефектом соответствующих рецепторов к паратирину в канальцах нефронов.

Нарушение реабсорбции аминокислот проявляется *аминоацидурией* – повышенным выделением свободных аминокислот с мочой (норма около 1,1 г/сут.). Возможно нарушение транспортного механизма одной или нескольких аминокислот. Аминоацидурия характеризуется ренальной или экстраренальной тубулярной дисфункцией, может быть генетически обусловленной (первичная) или приобретенной (вторичная).

Ренальная аминоацидурия развивается на фоне нормального или пониженного (в зависимости от продолжительности и выраженности аминоацидурии) содержания аминокислот в плазме крови.

Основным механизмом возникновения ренальной аминоацидурии является наследственно обусловленный дефицит ферментов или коферментов, участвующих в транспорте аминокислот. Описаны

наследственные тубулярные синдромы, характеризующиеся цистинурией, глицинурией и др. Большинство из них сопровождается симптомами мочекаменной болезни и ее осложнений.

Аминоацидурия экстраренального происхождения в некоторых случаях является следствием наследственных заболеваний обмена веществ и вторичного поражения канальцев в связи с увеличенным содержанием в крови аминокислот (фенилкетонурия, лейциноз, гиперпролинемия, гиперглицинемия, цистиноз, оксалоз и др.). Нарушение реабсорбции аминокислот вызвано недостаточностью ферментов из-за «перегрузки» транспортного механизма или токсического действия на почки продуктов промежуточного обмена.

При этом могут наблюдаться нарушения ацидо-, аммониогенеза, водно-электролитного обмена, протеинурия, глюкозурия, кальцийурия. Нередкими являются кальцификация различных структур почек (нефрокальциноз), развитие почечнокаменной болезни.

Аминоацидурия может развиваться также как следствие усиленного катаболизма белков, нарушения промежуточного обмена аминокислот в условиях гипоксии, голодания, дефицита никотиновой кислоты, витаминов группы В, при ожоговой болезни, обширном инфаркте миокарда, тяжелых поражениях печени. Ее возникновение связано с гипераминоацидемией и «перегрузкой» транспортного механизма канальцев нефронов.

Комбинированные тубулопатии. Анатомическая близость и определенная биохимическая общность (энергозависимость процесса) механизмов, обеспечивающих реабсорбцию глюкозы, фосфатов, аминокислот, способствуют появлению сочетанных нарушений указанных канальцевых функций и соответствующих тубулярных синдромов. Наиболее известные из них – глюкофосфатный диабет, глюкозурия с аминоацидурией, сочетанное нарушение реабсорбции аминокислот и гидрокарбонатов, фосфатов и некоторых аминокислот. Самым сложным по проявлению и тяжелым по клиническому течению является *синдром Фанкони*. Для этого генетически обусловленного состояния характерно одновременное нарушение реабсорбции глюкозы, фосфатов, гидрокарбонатов, аминокислот, а также развитие канальцевого ацидоза (вследствие потери гидрокарбонатов) и гипокалиемии. В некоторых случаях наблюдается нарушение концентрационной способности почек и обезвоживание организма вследствие осмотического диуреза. Как правило, это состояние сопровождается гипофосфатемическим рахитом с нормокальциемией, резистентным к лечению витаминами группы D.

Клиническую картину, близкую к таковой при синдроме Фанкони, наблюдали при интоксикации солями тяжелых металлов (ртуть, свинец, уран).

Нарушения канальцевой секреции. Ведущим тубулярным синдромом, в основе которого лежит нарушение канальцевой секреции, является *канальцевый ацидоз*.

Основной механизм развития канальцевого ацидоза – торможение аммонио- и ацидогенеза и секреции H^+ в канальцах нефронов, что затрудняет взаимозависимую реабсорбцию Na^+ и гидрокарбонатов и выведение из организма кислых продуктов в виде титруемых кислот.

Конкретные причины и механизмы торможения секреции ионов водорода при канальцевом ацидозе не установлены. Полагают, что он возникает при нарушении ферментативных процессов цикла Кребса и недостаточности канальцевой глутаминазы, участвующей в образовании аммиака из глутамина.

Чаще всего канальцевый ацидоз является следствием *тубулоинтерстициального синдрома* – особой формы поражения почек, для которой характерно развитие атрофии эпителия канальцев нефронов, в основном дистальной части их, в сочетании с выраженным склерозом стромы и нарушением основных канальцевых функций в ответ на различные токсические, метаболические, физические (ионизирующее излучение) и инфекционные воздействия.

Нарушение секреции мочевой кислоты сопровождается повышением концентрации в крови мочевой кислоты и ее солей (*гиперурикемия*) и развитием почечной формы подагры. Соответствующий дефект является наследственно обусловленным и передается по доминантному типу.

Нарушение секреции чужеродных веществ (лекарственных – антибиотики, красящих – фенолрот, йодсодержащих контрастных препаратов). Наблюдается при поражениях почек с выраженным тубулоинтерстициальным синдромом. Задержка в крови в связи с нарушением секреции некоторых чужеродных веществ, в частности пенициллина и продуктов его превращения, может сопровождаться токсическими проявлениями.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОЧЕК

Под недостаточностью почек понимают такое изменение почечных функций, которое вызывает нарушение гомеостаза. Различают острую и хроническую недостаточность почек. Каждая из указанных форм недостаточности почек, в свою очередь, делится на тубулярную (см. выше) и тотальную, обусловленную сочетанным нарушением функций клубочков и канальцев.

Основным показателем, который определяет сочетанный или изолированный характер нарушений почечных функций, является степень уменьшения массы действующих нефронов (МДН). Независимо от этиологии заболевания при уменьшении массы действующих нефронов более чем в два раза наблюдается нарушение всех почечных процессов (клубочковой фильтрации, проксимальной реабсорбции глюкозы, канальцевого транспорта натрия, осмотического концентрирования и разведения мочи и др.). При умеренной степени уменьшения МДН наблюдаются изолированные нарушения почечных функций.

Острая недостаточность почек характеризуется остро возникающим нарушением постоянства внутренней среды организма из-за значительного и быстрого снижения скорости клубочковой фильтрации (в норме 120 мл/мин, при олиго- и анурии – 1–10 мл/мин).

Этиология. Острая недостаточность почек (ОНП) связана с действием 3 групп факторов: преренальных, ренальных и постренальных.

Преренальные факторы ОНП: 1) кровопотеря, ожоги, неукротимая рвота, профузные поносы, использование диуретиков, вследствие чего резко уменьшается объем внутрисосудистой и внеклеточной жидкости; 2) сосудистые формы шока (септический, анафилактический), коллапс, сопровождающиеся увеличением емкости сосудистого русла и падением артериального давления; 3) острая (инфаркт миокарда, эмболия легочной артерии) и хроническая недостаточность сердца.

Ренальные факторы ОНП: 1) местные нарушения кровообращения в почках (тромбоз, эмболия почечной артерии, тромбоз почечных вен; ишемия, обусловленная преренальными факторами; синдром внутрисосудистого свертывания крови); 2) острые заболевания почек воспалительной природы – острый интерстициальный нефрит, острый гломерулонефрит, васкулит; 3) нефротоксические влияния (антибиотики, соли тяжелых металлов, органические растворители, рентгеноконтрастные вещества, токсикоз беременных, диабетическая кома, интоксикация грибным и змеиным ядом; анаэробная инфекция, сепсис и перитонит, печеночная недостаточность; 4) повреждающее действие пигментов (гемоглобина – при массивном внутрисосудистом гемолизе, миоглобина – при массивном травматическом и нетравматическом рабдомиолизе).

Постренальные факторы ОНП: 1) обструкция мочеточников (камни, опухоли, сгустки, некротические массы – изнутри; опухоли, увеличенные лимфатические узлы, спайки – извне); 2) задержка выделения мочи на уровне выхода из мочевого пузыря (аденома, опухоль простаты).

Патогенез. Основным механизмом развития ОНП является временная ишемия почек, преимущественно коркового вещества, обусловленная гиповолемией, спазмом афферентных артериол, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови с микротромбообразованием или непосредственным поражением почечных сосудов. Следствием этого являются выраженное снижение фильтрационного давления и клубочковой фильтрации, выключение деятельности определенного количества нефронов. Если нарушение почечного кровотока непродолжительно, то ОНП является обратимым состоянием (функциональная фаза ОНП). Затяжная ишемия вызывает необратимые структурные изменения клубочков и канальцев, что соответствует структурной фазе ОНП.

При действии нефротоксических факторов (токсических, инфекционных) наряду с нарушением кортикального кровотока важное значение приобретает прямое повреждение структур клубочков

и канальцев. При этом скорость клубочковой фильтрации может уменьшаться и вторично – в связи с обструкцией просвета канальцев некротическими массами или в связи с утечкой фильтрата через стенку поврежденных канальцев в интерстиций. Повышение давления в капсуле Шумлянского–Боумена или в интерстиции приводит к падению эффективного фильтрационного давления.

Допускается возможность вторичного снижения скорости клубочковой фильтрации по механизму клубочково-канальцевой обратной связи.

В условиях повреждения клеток проксимальных канальцев нарушается реабсорбция Na^+. Повышенная концентрация последнего в дистальных канальцах воспринимается macula densa, что приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы, спазму афферентных артериол, уменьшению кровотока и скорости клубочковой фильтрации.

При обструктивных состояниях мочевыводящих путей причиной уменьшения скорости клубочковой фильтрации является повышение давления в капсуле Шумлянского–Боумена (в ранние сроки ОНП – до 12 ч).

Позже снижается и интенсивность почечного кровотока (под действием ангиотензина и тромбоксана A_2).

В клиническом течении ОНП выделяют четыре стадии: 1) начальную; 2) олигоанурии; 3) полиурии; 4) выздоровления.

Наиболее характерные и выраженные нарушения наблюдаются в *стадии олигоанурии*. Наряду с резким снижением диуреза вплоть до полного его прекращения наблюдаются гиперазотемия, нарушение водно-электролитного гомеостаза и кислотно-основного равновесия. Основные клинические проявления этой стадии: отек головного мозга, интерстициальный отек легких, в целом клиническая картина водного отравления организма; тяжелые нарушения деятельности системы кровообращения – понижение сократительной функции сердца, нарушения ритма в виде экстрасистолии, брадикардии, блокады; гипотензия с последующим переходом в гипертензию; расстройство дыхания по типу Куссмауля (признак ацидоза); тяжелые расстройства функций нервной системы – головная боль, рвота, арефлексия, нарушение сознания, судороги, кома, прогрессирующая анемия и др. Все эти явления обусловлены сдвигами в состоянии гомеостаза.

Большая часть больных, страдающих острой недостаточностью почек, погибает на высоте этой стадии. При более благоприятном течении заболевания, а главное, при проведении эффективных терапевтических мероприятий спустя 5–10 дней наступает переход в стадию восстановления диуреза и полиурии. Повышение клубочковой фильтрации обусловлено как восстановлением этого процесса в действующих нефронах (в начальном периоде полиурии), так и последующим (по истечении нескольких месяцев) увеличением МДН.

Позднее восстанавливаются и другие почечные функции (*способность к концентрированию мочи, аммонио- и ацидогенез и др.*).

Хроническая недостаточность почек. Уремия. *Этиология.* Этиологическими факторами хронической недостаточности почек (ХНП) являются хронические прогрессирующие заболевания почек воспалительной (хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит и др.), сосудистой (гипертоническая болезнь, стеноз почечной артерии) и метаболической (диабетический гломерулосклероз, амилоидоз, подагра) природы.

Патогенез. ХНП развивается в результате одновременного или последовательного уменьшения массы действующих нефронов и соответственно снижения почечных функций.

Начальные признаки ХНП появляются при снижении МДН до 50–30% исходного количества нефронов, клинически выраженная картина развивается при снижении МДН до 30–10% и величины клубочковой фильтрации ниже 20%. Дальнейшее снижение МДН и клубочковой фильтрации (ниже 10% от нормы) приводит к развитию терминальной стадии недостаточности почек – *уремии*. Основные проявления ХНП обусловлены прежде всего *азотемией вследствие понижения экскреции конечных продуктов азотистого обмена*. Степень азотемии отражает степень уменьшения МДН. Обнаружено свыше 200 токсических веществ (уремических токсинов), накопление которых в крови при ХНП определяет интоксикацию организма и связанные с ней анорексию (отсутствие аппетита), диспепсические явления (рвота, понос), снижение массы тела, общую слабость, головную боль, апатию, нарушения вкуса, слуха, мучительный зуд, полиневрит, нарушение дыхания, прогрессирующую анемию, уремический перикардит, миокардит, плеврит, артрит, судороги, кому.

В начальной стадии ХНП диурез сохранен и несколько усилен (полиурия), что обусловлено резким ограничением реабсорбции воды в дистальной части канальцев нефронов и собирательных трубочках, понижением концентрационной способности почек (*гипо-, изостенурия*). Олигурия характерна лишь для терминальной стадии ХНП – уремии. Нарушения осмотического и объемного гомеостаза, а также азотемия в значительной степени определяются снижением МДН. При *полиурии* возможны также гиповолемия, *внутри-* и *внеклеточная дегидратация*, *гипонатриемия*, более постоянны гипокалиемия, гипокальциемия, гипермагниемия. В олиго-анурической (уремической) стадии ХНП наблюдаются гиперволемия, гипергидратация вне- и внутриклеточного пространства, клиническая картина водного отравления, проявляющаяся в виде отека головного мозга, легких, гипонатриемией, гиперкалиемией, гипокальциемией, с которой связывают развитие остеодистрофии и остеомаляции. Существенное значение имеют также нарушения кислотно-основного равновесия в виде ренального (азотемического) ацидоза.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ СИНДРОМОВ И ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК

Заболевания почек различной природы наблюдаются у 1,5–2% населения. Они составляют около 5,5–6% общей заболеваемости, характеризуются затяжным течением и высокой летальностью.

В основе развития заболеваний почек лежат различные по характеру патологические процессы – воспаление, в том числе аллергической природы, типические расстройства местного кровообращения, дисметаболические нарушения, опухолевое перерождение и др.

Многообразные этиологические факторы и патологические процессы довольно часто воспроизводят сходные морфологические, функциональные и клинические проявления изменений почечных и внепочечных функций. В их основе лежит сходство непосредственных механизмов, ответственных за повреждение почечных структур. Именно в этом заключается развитие «больших» клинических синдромов (острая и хроническая недостаточность почек, нефротический синдром) при различных нозологических формах, разумеется, в различной степени выраженности.

В то же время действие некоторых этиологических факторов при наличии варьирующего комплекса сопутствующих условий характеризуется выраженным полиморфизмом изменений в почках и, вероятно, различными особенностями их патогенеза. Примером может служить диабетическая нефропатия.

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Гломерулонефрит является наиболее часто встречающимся двусторонним диффузным заболеванием почек воспалительной природы. Разнообразные изменения в клубочках нефронов представляют собой сочетание развивающихся интракапиллярно экссудативного и пролиферативного процессов. При тяжелом течении заболевания вследствие некротических изменений наблюдается полная деструкция клубочков. В патологический процесс вовлекается практически вся масса клубочков обеих почек. Различают острый и хронический (диффузный) гломерулонефрит.

Острый (диффузный) гломерулонефрит. *Экспериментальные модели.* В 1901 г. В.К.Линдеман в лаборатории И.И.Мечникова наблюдал основные проявления нефрита у кролика при внутривенном введении ему нефротоксической сыворотки морской свинки, предварительно иммунизированной взвесью кроличьей почки. Используя аналогичную схему постановки опытов, японский ученый Masugi в 1933 г. воспроизвел клиническую картину нефрита у кроликов при введении им сыворотки крови уток, иммунизированных тканью почек кроликов. Другой вариант модели нефрита Masugi осуществлен по схеме крыса – кролик – крыса.

В настоящее время в патогенезе экспериментального гломерулонефрита различают две фазы: *гетерологичную*, обусловленную фиксацией нефротоксических антител (IgG, IgM) на базальной мембране клубочков нефрона, и *аутологичную*, связанную с выработкой

комплементфиксирующих антител на нефротоксический глобулин. Некоторые авторы допускают возможность и третьей, или *аутоиммунной*, фазы, обусловленной антителами к измененным сосудистым клубочкам.

В 1909 г. русский хирург П.А.Герцен, пытаясь выяснить механизм возникновения «окопного» нефрита (нефрит военного времени), *получил его экспериментальную модель у кролика путем охлаждения* (замораживания хлорэтилом) почки. При этом в крови подопытных животных были обнаружены специфические противопочечные антитела. Особенностью данной модели было поражение не только поврежденной, но и интактной почки. Данная модель впервые навела на мысль о возможности аутоиммунной природы данного заболевания. Итальянскими учеными супругами Ковелти (1945) был получен гломерулонефрит у кроликов путем введения им в брюшную полость клеточной взвеси почечной ткани и культуры стрептококков. С достаточной надежностью острый гломерулонефрит воспроизводится путем введения животным чужеродного белка, *сыворотки*.

R.W.Stablay (1962) воспроизвел гломерулонефрит у овец при иммунизации их базальными мембранами клубочков нефрона почки человека в полном адъюванте Фрейнда.

W.Heymann и соавт. (1965) воспроизвели экспериментальный нефрит у крыс путем их активной иммунизации взвесью гомологичной или аутологичной почки с полным адъювантом Фрейнда. У новозеландских мышей линии NZB/BL *спонтанно возникают серологические* и морфологические признаки аутоиммунного гломерулонефрита и других аутоиммунных заболеваний: системной красной волчанки, аутоиммунной гемолитической анемии. На базальной мембране пораженных клубочков обнаружен аутологичный γ-глобулин, представляющий собой аутоантитела к почечным аутоантигенам. Появление заболевания регистрируется с 3–5-месячного возраста.

Этиология. Острый гломерулонефрит возникает при (или после) какой-либо инфекции, чаще стрептококковой природы. Считается, что гемолитический стрептококк группы А (типа 4, 12) является специфическим «нефритогенным» штаммом. Определенную роль играют *и другие инфекции, в том числе вирусные, паразитарные*. Установлена этиологическая роль в возникновении гломерулонефрита охлаждения, диффузных поражений соединительных тканей (красная волчанка, ревматоидный артрит, узелковый периартериит), предшествующей вакцинации или использования с лечебной целью гетерологических сывороток, ожоговой болезни.

Патогенез. Отсутствие инфекционного начала, например стрептококков, *в почках при развитии в них диффузного воспалительного* процесса, наличие латентного периода (1–3 нед.) в течении постинфекционного гломерулонефрита, возникновение его при заболеваниях аутоиммунной природы, при сывороточной болезни и вакцинации, при экспериментальном моделировании с помощью им-

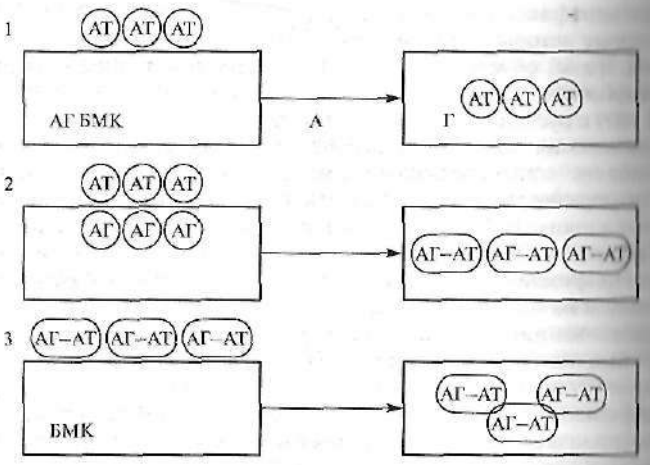


Рис 23.2. Взаимодействие антител (АТ) с базальной мембраной клубочков (БМК):

1, 2 – нефротоксический гломерулонефрит; 3 – иммунокомплексный гломерулонефрит.

мунологического вмешательства, результаты серологических и иммунофлюоресцентных исследований позволяют предполагать аллергическую и аутоаллергическую природу данного заболевания. В соответствии с этим выделяют два основных механизма поражения клубочков (рис. 23.2).

1. Поражение базальной мембраны клубочков нефронов антителами против ее антигенов – *нефротоксический гломерулонефрит* (протекает быстро, с прогрессирующим течением). Носителем антигенных свойств базальной мембраны является гликопротеид.

2. Развитие воспалительного процесса в клубочках вследствие фиксации на базальной мембране и интрамембранно иммунных комплексов – *иммунокомплексный гломерулонефрит*.

В качестве антигена при этом механизме служит экзогенный (инфекционного или неинфекционного происхождения) или эндогенный (тканевой белок, ДНК) антиген. Образующиеся антитела (IgG, IgM) непосредственно в сыворотке крови вступают во взаимодействие с указанными антигенами, затем в виде иммунных комплексов (антиген–антитело–комплемент) поступают в клубочки, откладываясь на их базальной мембране. Реализация повреждающего действия иммунных комплексов, как и нефротоксических антител, осуществляется путем индукции иммунного воспаления (см. главу VII – «Аллергия»).

К иммунокомплексным относятся гломерулонефриты, развивающиеся после стрептококковой инфекции, при системной красной волчанке, сывороточной болезни и др. Большинство случаев гломе-

рулонефрита (не менее 80%) относятся к иммунокомплексным. Клинические и патофизиологические проявления острого гломерулонефрита отражают изменения почечных, в основном клубочковых, и внепочечных функций. Классическое течение заболевания характеризуется бурным началом, олигурией, протеинурией, гематурией, азотемией, артериальной гипертензией, отеками, которые развиваются вследствие задержки натрия, гипопротеинемии, гиперволемии, повышения проницаемости капиллярных сосудов; нарушениями со стороны центральной нервной системы.

Хронический (диффузный) гломерулонефрит представляет собой длительное прогрессирующее, диффузное двустороннее поражение почек воспалительной природы, неоднородное по происхождению, клиническим проявлениям и патогенезу.

Этиология. Хронический гломерулонефрит может возникнуть как следствие острого, но чаще развивается первично. Выделяют следующие формы хронического гломерулонефрита: 1) инфекционного происхождения (постстрептококковый, при затяжном септическом эндокардите, малярии, сифилисе, туберкулезе и других инфекциях); 2) неинфекционные (сывороточный, вакцинный, лекарственный, при отравлении различными ядами, травматический, при охлаждении, при тромбозе почечных вен); 3) при диффузных заболеваниях соединительной ткани (ревматоидный артрит, красная волчанка, геморрагический васкулит и др.); 4) особые (постэклампсический, радиационный, наследственный и др.).

Патогенез. Общепризнанной является иммунологическая концепция развития хронического гломерулонефрита. Наряду с двумя основными механизмами, с которыми связывают развитие как острого, так и хронического гломерулонефрита, определенное значение имеет гиперчувствительность замедленного типа.

Клинически в функционально-компенсированной фазе заболевания выделяют следующие формы.

1. Латентная (65% от всех больных хроническим гломерулонефритом) форма проявляется изолированным мочевым синдромом — умеренной протеинурией, гематурией. У части больных (20–25%) наблюдаются отеки и транзиторная гипертензия.

2. Гипертоническая (32% больных) форма характеризуется стойким повышением артериального давления. У $^1/_3$ больных — отеки, у $^2/_3$ — гематурия, у всех больных — протеинурия, у половины — цилиндрурия и лейкоцитурия.

3. Нефротическая (2–4% больных) форма, которую отличают отечный синдром (у $^2/_3$ больных), выраженная протеинурия и цилиндрурия (у всех больных), характерные изменения в крови (гипопротеинемия, гиперлипидемия).

4. Смешанная, или нефротически-гипертоническая (2,4% больных), форма, для которой характерны отеки и гипертензия (у всех больных), те же, что и при нефротической форме, изменения в моче, однако в отличие от нее без характерных изменений в крови.

Нарушение клубочково-канальцевого равновесия в функционально-компенсированной фазе хронического гломерулонефрита характеризуется преимущественными по сравнению с клубочковыми (несущественное уменьшение величины клубочковой фильтрации) изменениями тубулярной функции в форме изолированных или сочетанных синдромов (повышение проксимальной реабсорбции ионов натрия и воды, понижение экскреции «осмотически свободной» воды, понижение способности к концентрированию мочи, к секреции аммиака и ионов водорода). Масса действующих нефронов у большинства больных сохранена или незначительно уменьшена.

В фазе декомпенсации в связи со значительными склеротическими изменениями («сморщенная» почка) и понижением вследствие этого МДН хронический гломерулонефрит проявляет себя синдромом хронической недостаточности почек.

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Нефротический синдром включает в себя разнообразные болезненные состояния почек и других органов, для которых характерными являются выраженная протеинурия и гипопротеинемия, диспротеинемия, гиперлипидемия, отечный синдром. По этиологии, патогенезу, морфогенезу эти состояния заметно отличаются друг от друга.

Этиология. Нефротический синдром по происхождению делят на первичный и вторичный.

Первичный нефротический синдром не связан с каким-либо предшествующим заболеванием почек. Чаще всего в основе его возникновения имеется наличие генетически обусловленных дефектов обмена веществ (липоидный нефроз) или трансплацентарный перенос специфических противопочечных антител от матери к плоду (врожденный семейный нефроз).

Вторичный нефротический синдром обусловлен некоторыми заболеваниями почек (гломерулонефрит) или других органов (нефропатия беременных, сахарный диабет, амилоидоз, красная волчанка, сывороточная болезнь, стафилококковый сепсис и др.). Наблюдается также при отравлении солями тяжелых металлов, обширных ожогах, радиационном поражении, отторжении почечного трансплантата, применении некоторых лекарственных препаратов (сульфаниламиды, пенициллин, кортикостероиды), нарушении кровоснабжения почек.

Для экспериментального моделирования нефротического синдрома используют соли тяжелых металлов, пуромицин, а также иммунологические воздействия (например, введение суспензии из ткани гомологичной почки или противопочечной цитотоксической сыворотки).

Патогенез. Большинство нефротических состояний обусловлено иммунологическими механизмами, преимущественно гиперчувствительностью замедленного типа. Источниками антигенов могут

быть экзогенные факторы: бактериальные, вирусные, паразитарные, лекарственные, пищевые, соединения тяжелых металлов и др. В качестве эндогенных антигенов служат ДНК, денатурированные нуклеопротеиды, белки опухолевого происхождения, тиреоглобулин. Антитела, продуцируемые в ответ на указанные антигены, принадлежат преимущественно к классу IgM.

Поражение клубочков почечных телец связывают с отложением на поверхности или в самой базальной мембране капиллярных сосудов амилоида, глико- и липопротеинов, фибриногена с активацией гуморальных и клеточных звеньев воспалительной реакции. Вследствие этого утрачивается структурная целостность базальной мембраны, изменяются ее состав и физико-химические свойства, резко повышается ее проницаемость для плазменных белков.

Для тех форм нефротического синдрома, для которых иммунологические механизмы не доказаны, наиболее приемлемыми являются метаболический и физико-химический механизмы. Исходя из них, нефротическая протеинурия объясняется уменьшением постоянного электрического заряда стенки капиллярной сети, исчезновением из нее сиалопротеина, в норме тонким слоем покрывающего эндотелий и его отростки. В местах, где потеря анионов и сиалопротеинов является максимальной, скапливаются полиморфно-ядерные лейкоциты, лизосомальные ферменты которых оказывают непосредственное повреждающее действие на базальную мембрану капиллярных сосудов.

Протеинурия, в свою очередь, обусловливает вторичные изменения канальцев нефронов и стромы почек, а также ряд общих изменений в организме: *гипопротеинемию* и *диспротеинемию* (гипоальбуминемия, гипер-α_2-глобулинемия), возникновение *отечного синдрома*. Определенную роль в возникновении последнего, кроме гипопротеинемии и увеличения проницаемости мембран, играет вторичный гиперальдостеронизм, развивающийся вследствие гиповолемии (причиной является «утечка» жидкости в ткани), снижения почечного кровотока и повышенной продукции ренина.

Свойственная нефротическому синдрому *гиперлипидемия* обусловлена преимущественно триглицеридами, холестерином и патогенетически связана с нарушениями белкового обмена и угнетением липолитической активности плазмы крови.

ПИЕЛОНЕФРИТ

Пиелонефрит представляет собой инфекционно-воспалительное заболевание слизистой оболочки мочевых путей и паренхимы почек (одновременное или последовательное) с преимущественным поражением интерстициальной ткани.

Этиология и патогенез. Заболевание возникает в связи с занесением возбудителя инфекции в почки гематогенным путем или распространением его в восходящем направлении по мочевым путям. Возбудителями чаще всего являются кишечная палочка, кокки.

Возникновению заболевания, переходу острого пиелонефрита в хронический способствуют различные условия, вызывающие застой мочи (сужение, закупорка мочеточников, аденома простаты), нарушение трофики мочевых путей, общие заболевания, снижающие реактивность организма (сахарный диабет, атеросклероз, ожирение, хроническая интоксикация и др.).

Начинается пиелонефрит как острое заболевание, которое в большинстве случаев (исключая случаи полного выздоровления) через латентную, бедную симптомами фазу переходит в хроническую форму, заканчивающуюся сморщиванием и недостаточностью почек.

Клиническое течение пиелонефрита характеризуется признаками тяжелого инфекционного процесса, проявляющегося выраженной интоксикацией (особенно в острой стадии); лихорадкой, лейкоцитозом; развитием артериальной гипертензии в 25% случаев в начальной стадии и в 70% – в далекозашедшей стадии; умеренно выраженным отечным синдромом и анемией; мочевым синдромом [полиурия, в поздней стадии – олигурия, поллакиурия – частые мочеиспускания; гипостенурия, в заключительной стадии – изостенурия; лейкоцитурия, гематурия, умеренная (5–10 г/л) протеинурия, цилиндрурия].

Нарушение клубочково-канальцевого равновесия характеризуется явным преобладанием канальцевых дисфункций над клубочковыми, особенно в начальных стадиях заболевания (своеобразная функциональная диссоциация). Об этом свидетельствует понижение способности почек к концентрированию мочи вследствие нарушения процесса реабсорбции жидкости, ранний и тяжелый *канальцевый ацидоз*, связанный с нарушением ацидо- и аммониогенеза, *синдром потери солей*, в основе которого имеется резкое понижение канальцевой реабсорбции ионов натрия, калия и кальция. Как следствие указанных расстройств могут развиваться опасные для жизни нарушения водно-электролитного обмена и кислотно-основного равновесия организма.

Прогрессирование заболевания сопровождается нарастанием описанных нарушений, переходом тубулоинтерстициальной недостаточности в общую недостаточность почек, снижением МДН и развитием хронической недостаточности почек.

ПОСЛЕДСТВИЯ НАРУШЕНИЙ НЕДИУРЕТИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК

Артериальная гипертензия. Развивается в результате уменьшения почечного кровотока, чаще всего при остром или хроническом поражении клубочков нефронов (очаговый и диффузный гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, диабетический гломерулосклероз), при сужении или закрытии просвета почечных артерий и их ветвей вследствие аномалии развития, атеросклероза, тромбоза, эмболии, сдавления рубцом или опухолью.

Механизмы возникновения «почечной» гипертензии изложены в главе «Патологическая физиология системного кровообращения».

Анемия. При заболеваниях почек, характеризующихся преимущественным поражением клубочков нефронов, сопровождающимся той или иной степенью нарушения их экскреторной функции (острый и хронический гломерулонефрит и др.), часто наблюдается анемия. Как правило, она является нормоцитарной, нормохромной, гипорегенераторной.

Патогенетически возникновение такого рода анемии связывают главным образом с увеличением выработки ингибитора эритропоэза и (или) понижением продукции эритропоэтина на фоне увеличенной выработки ингибитора эритропоэза. Следствием уменьшения или выпадения эритропоэтической функции юкстагломерулярного аппарата почек является торможение синтеза ДНК в эритропоэтинчувствительных клетках костного мозга, нарушение их дифференцировки, угнетение пролиферации нормоцитов и выброса ретикулоцитов из костного мозга в кровь.

Дополнительную роль в развитии «почечной» анемии играют угнетение деятельности костного мозга азотсодержащими веществами, гематурия, проявления геморрагического синдрома, дефицит железа, большая потеря трансферрина с мочой при сильно выраженной протеинурии, дефицит цианокобаламина.

Нарушения коагуляции крови. Исследование свертывающей и антисвертывающей систем крови при заболеваниях почек [очаговый нефрит, острый и хронический (диффузный) гломерулонефрит] позволило установить, с одной стороны, *гиперкоагуляцию крови и понижение активности фибринолиза* – с другой. Лишь в терминальной стадии недостаточности почек развивается гипокоагуляция крови с клиническими проявлениями геморрагического синдрома. Основными причинами его развития являются дефицит некоторых факторов (тромбопластин, проконвертин) свертывания крови, тромбоцитопения, повышение уровня плазменных антикоагулянтов (гепарина), активация фибринолиза.

Глава XXIV. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

В регуляции основных физиологических процессов важнейшее значение принадлежит эндокринной системе. Специфическая функция эндокринных желез (гипофиза, щитовидной, половых, надпочечников и др.) реализуется посредством гормонов – физиологически активных веществ, участвующих в поддержании гомеостаза, в адаптации к изменяющимся условиям существования, влияющим на рост, развитие и размножение, психику и функциональную активность всех органов.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ

Среди большого разнообразия этиологических факторов эндокринных нарушений можно выделить следующие основные: психическая травма, некроз, опухоль, воспалительный процесс, бактериальные и вирусные инфекции, интоксикация, местные расстройства кровообращения (кровоизлияние, тромбоз), алиментарные нарушения (дефицит йода и кобальта в пище и питьевой воде, избыточное потребление углеводов), ионизирующая радиация, врожденные хромосомные и генные аномалии.

В возникновении эндокринных нарушений велика роль наследственных факторов, которые часто выявляются при медико-генетическом обследовании, например, больных сахарным диабетом и их родственников. Возникновение врожденных аномалий полового развития (дисгенезия гонад, истинный и ложный гермафродитизм) связано с нарушением распределения хромосом в мейозе или с генной мутацией в эмбриональном периоде развития.

Ведущее значение в патогенезе большинства эндокринных расстройств имеет недостаточная (*гипофункция*) или повышенная (*гиперфункция*) активность эндокринных желез.

Однако гипо- и гиперфункция не исчерпывают всего многообразия эндокринной патологии. Объясняется это тем, что каждый эндокринный орган является источником двух или более гормонов. В одном только гипофизе вырабатывается не менее десяти различных гормонов белковой и полипептидной природы. Из коркового вещества надпочечников выделено около пятидесяти стероидных соединений, многие из которых обладают гормональной активностью. Одни эндокринные заболевания обязаны своим возникновением усилению или ослаблению продукции тех или иных гормонов, вырабатываемых данной железой. Например, некроз аденогипофиза (передней доли гипофиза), возникающий вследствие воспалительного процесса или кровоизлияния, ведет к прекращению выработки всех его гормонов (*тотальная* аденогипофизарная недостаточность). В то

же время для других эндокринных расстройств характерным является изолированное нарушение секреции того или иного гормона, которое обозначают как *парциальную гипер- или гипофункцию*. Таково, например, происхождение некоторых форм гипогонадотропного гипогонализма. Поэтому понятия о гипер- и гипофункции приложимы не только к целому эндокринному органу, но и к отдельным гормонам.

Целесообразно также в качестве самостоятельной формы эндокринопатий выделить *дисфункцию эндокринных желез*. Она характеризуется разнонаправленными изменениями продукции гормонов и физиологически активных предшественников их биосинтеза в одном и том же эндокринном органе или образованием и поступлением в кровь атипичных гормональных продуктов. Так, патогенез врожденного адреногенитального синдрома, ведущего к возникновению псевдогермафродитизма, связан с блокадой определенных ферментов биосинтеза стероидов, в результате которой резко уменьшается образование кортизола и повышается продукция андрогенов. *Аденогипофиз может вырабатывать структурно измененные* белковые гормоны, что ведет к полной или частичной потере ими биологической активности.

Эндокринные нарушения воспроизводят в экспериментах на животных удалением, деструкцией желез, введением гормонов и химических веществ, избирательно влияющих на биосинтез, транспорт, секрецию гормонов или реализацию их биологического действия в клетках-мишенях.

Роль эндокринных взаимоотношений в патогенезе эндокринопатий. *Все звенья эндокринной системы функционируют в тесном взаимодействии.* Поэтому нарушение функции одной какой-нибудь эндокринной железы неизбежно приводит к цепной реакции гормональных сдвигов. Так возникают сопряженные (коррелятивные) эндокринные расстройства — недостаточность половых желез при сахарном диабете, функциональное перенапряжение, а затем истощение β-клеток панкреатических островков при гиперфункции коркового или мозгового вещества надпочечников. В эксперименте удаление щитовидной железы влечет за собой угнетение функциональной активности половых и коркового вещества надпочечников. После кастрации развивается гипертрофия коркового вещества надпочечников.

Ответная реакция эндокринной железы на первичное повреждение другого звена эндокринной системы нередко является компенсаторной и направлена на сохранение гомеостаза.

Направленность сопряженных сдвигов в эндокринных органах определяется характером влияния вырабатываемых ими гормонов на физиологические и биохимические процессы. По этому признаку гормоны делят на *антагонисты* и *синергисты*. Так, гипогликемический эффект инсулина может быть нейтрализован введением кортизола или адреналина. У панкреатэктомированных собак с удаленными надпочечниками сахарный диабет выражен значительно слабее.

Ряд гормонов оказывает однонаправленное влияние на обмен веществ, например адреналин и глюкагон, которые обладают гипергликемическим действием.

Однако такое деление гормонов в значительной степени условно. Хотя инсулин и кортизол по-разному влияют на уровень глюкозы в крови, их действие в конечном счете направлено на улучшение снабжения тканей углеводами; кортизол способствует повышению концентрации глюкозы в крови, инсулин облегчает проникновение ее внутрь клетки.

Соотношения между гормонами — антагонистами и синергистами — занимают центральное место в патогенезе некоторых эндокринных расстройств. Так, нарушение толерантности к глюкозе и гипергликемия могут развиться в результате усиленного выделения контринсулярных гормонов — глюкагона, соматотропина или кортикостероидов.

В физиологии и патологии эндокринной системы важное значение имеет *пермиссивная* функция гормонов. Она заключается в обеспечении одними гормонами оптимальных условий для проявления физиологической активности других. При дефиците инсулина стимулирующее влияние соматотропина на рост не проявляется. У адреналэктомированных животных физиологические эффекты адреналина резко ослаблены, но они восстанавливаются после предварительного введения минимальной дозы кортизола.

В патогенез эндокринопатий нередко вовлекаются гормоноподобные вещества — *«тканевые» гормоны*, гормоноиды (простагландины, брадикинин, серотонин и др.).

Роль аутоиммунных процессов в патогенезе эндокринных нарушений. Отклонения в системе иммунного гомеостаза при эндокринных заболеваниях выражаются в появлении антител против антигенов тканей железы или циркулирующих в крови гормонов. Классическим примером в этом отношении может служить аутоиммунный тиреоидит, возникающий в результате повреждения щитовидной железы органоспецифическими антителами. После травмы яичка иногда развивается аутоиммунный орхит, возникновение которого связывают с нарушением проницаемости гематотестикулярного барьера.

Если аллергическая реакция активизирует секреторные клетки железы, результатом аутоагрессии является усиление ее функции. Стимулирующее влияние антител на продукцию гормонов доказывается в эксперименте повышением функциональной активности коркового вещества надпочечников и половых желез после введения животным небольших количеств соответствующих органоспецифических цитотоксических сывороток.

Аутоантитела к гормонам способны нейтрализовать их биологическую активность. В крови больных нередко обнаруживают антитела к инсулину, соматотропину, тиротропину. Одним из способов экспериментального моделирования сахарного диабета является введение морским свинкам антисыворотки, содержащей антитела к инсулину.



Рис. 24.1. Уровни повреждения в патогенезе эндокринных нарушений: I – центральный, II – железистый, III – периферический.

Основные механизмы эндокринных заболеваний. В зависимости от уровня повреждения эндокринной системы (рис. 24.1) различают *следующие механизмы эндокринных заболеваний:* 1) *нарушения* центральной регуляции эндокринных функций; 2) нарушения биосинтеза и секреции гормонов; 3) нарушения транспорта, метаболизма и *реализации* биологического *действия* гормонов (периферический или внежелезистый).

Нарушения центральной регуляции эндокринных функций. Несмотря на определенную автономность, эндокринные железы подчиняются регуляторным влияниям нервной системы. Нарушение нервной регуляции нередко приводит к развитию эндокринопатии. Так, психическая травма может стать причиной сахарного диабета, тиреотоксикоза. Существование психогенных эндокринопатий подтверждает важное значение коры большого мозга в патогенезе нарушений деятельности эндокринных желез.

Разрушение или стимуляция определенных участков лимбической системы, сетчатого образования, промежуточного мозга нарушает секрецию гормонов.

Доказана важная роль периферической нервной системы в физиологии и патологии эндокринной системы. Электрическое раздражение правого блуждающего нерва усиливает секрецию инсулина, а симпатических нервов – вызывает выброс адреналина из надпочечников.

Центральная регуляция эндокринных функций осуществляется двумя путями – нейрогуморальным (нейроэндокринным, *трансгипофизарным*) и нервно-проводниковым (*парагипофизарным*).

Расстройства нейроэндокринной регуляции обусловлены первичным поражением гипоталамуса или связанных с ним вышележащих 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 множественные (плюригландулярные) заболевания эндокринной системы.

В гипоталамусе обнаружены нейросекреторные клетки, которые вырабатывают рилизинг-факторы (нейрогормоны) – вещества олиго- и полипептидной природы, осуществляющие стимуляцию (либерины) или торможение (статины) секреции аденогипофизарных гормонов. К первым относятся кортиколиберин, тиролиберин, соматолиберин, гонадолиберины, пролактолиберин, меланолиберин; ко вторым – соматостатин, меланостатин и др. Нейрогормоны поступают по аксонам нервных клеток в срединное возвышение гипоталамуса, откуда через сосуды ножки гипофиза с кровью приносятся в аденогипофиз.

Избирательное нарушение образования того или иного гипоталамического рилизинг-фактора влечет за собой изменение секреции соответствующего тропного гормона гипофиза.

Гормоны, обнаруживаемые в нейрогипофизе (задней доле гипофиза), – вазопрессин и окситоцин – образуются в крупноклеточных ядрах передней гипоталамической области. Отсюда они поступают по аксонам нервных клеток в нейрогипофиз, где депонируются. Переносчиками вазопрессина и окситоцина служат специальные белки – нейрофизины. Поражение супраоптического и паравентрикулярных ядер гипоталамуса патологическим процессом сопровождается нарушением синтеза и транспорта вазопрессина и окситоцина.

Расстройства секреции гипофизарных гормонов могут возникать вследствие нарушения регуляторных функций опиоидов, катехоламинов, гамма-аминомасляной кислоты и других нейромедиаторов.

Возникновение некоторых эндокринных расстройств связано с *нарушениями механизма* обратной связи между периферическими эндокринными железами и гипоталамо-гипофизарной системой (рис. 24.2). Эндокринное равновесие в организме поддерживается по принципу саморегуляции. Этот принцип впервые был сформулирован М.М.Завадовским под названием «плюс-минус взаимодействие». Сущность его состоит в том, что усиление секреции гормона периферической эндокринной железы ведет к торможению выделения соответствующего тропного гормона гипофиза, вследствие чего секреция гормона периферической железы снижается до нормального уровня. Напротив, при уменьшении секреции гормона периферической железы растормаживается выделение тропного гормона, что также нормализует функцию этой железы. Данный вид саморегуляции называют отрицательной обратной связью.

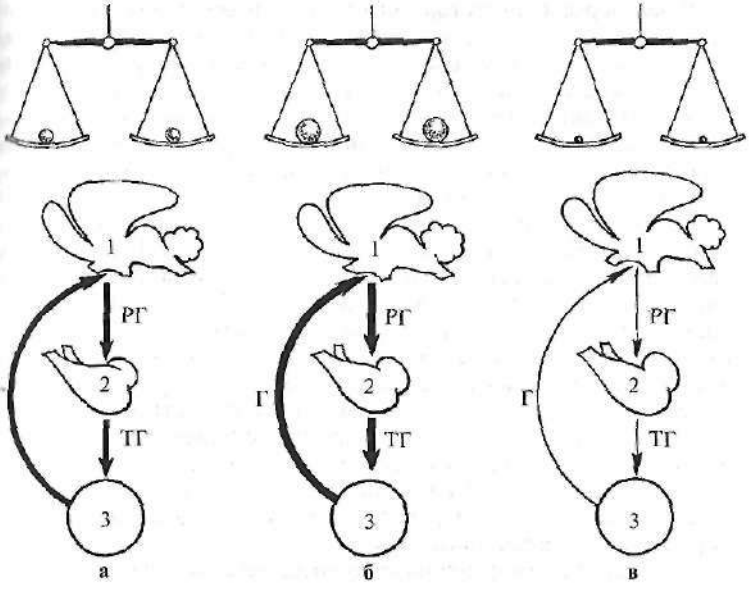


Рис. 24.2. Регуляция гормонального равновесия в норме и при нарушениях в системе обратной связи:

1 – гипоталамус; 2 – гипофиз; 3 – периферическая железа; Г – гормон периферической железы; РГ – рилизинг-гормон; ТГ – тропный гормон гипофиза; а – норма; б – пониженная возбудимость гипоталамуса; в – повышенная возбудимость гипоталамуса.

Одно из многочисленных экспериментальных доказательств существования отрицательной обратной связи заключается в том, что удаление у крысы или собаки одной надпочечной железы приводит к гипертрофии оставшейся вследствие повышения секреции кортикотропина. Продолжительное введение больших доз тестостерона пропионата вызывает атрофию яичек, а кортизол в аналогичных опытах – атрофию коркового вещества надпочечников. В обоих случаях это связано с угнетением продукции соответствующих тропных гормонов гипофиза.

Нарушение нормального функционирования механизма обратной связи является важнейшим патогенетическим звеном ряда эндокринных расстройств. Так, патогенез болезни Иценко–Кушинга характеризуется повышением порога возбудимости гипоталамических нейронов к тормозному действию кортикостероидов, что, в свою очередь, ведет к гиперсекреции кортикотропина и вторичной гиперплазии коркового вещества надпочечников. При задержке полового созревания у мальчиков (центрального генеза) наблюдается снижение порога возбудимости гипоталамического центра, отрицательной обратной связи к тормозному действию тестостерона.

В некоторых случаях гормоны периферических желез не подавляют, а стимулируют гипоталамо-гипофизарную систему (положительная обратная связь). Потеря ее способности реагировать на эстрогены выбросом в кровь большого количества гонадотропных гормонов вызывает ановуляторное бесплодие и поликистоз яичников.

Нарушения биосинтеза и секреции гормонов. Местные патологические процессы в эндокринных железах изменяют их функциональную активность. Гипофункция развивается вследствие уменьшения массы паренхимы железы (атрофия, некроз), недостаточности ферментных систем и кофакторов биосинтеза гормонов ($НАДФН_2$, фолиевая кислота, микроэлементы и др.), блокады механизмов депонирования и секреции. Напротив, источником избыточной продукции гормонов (гиперфункции) является увеличение массы железистого эпителия (гиперплазия, гипертрофия, доброкачественная и злокачественная опухоли), активизация ферментов биосинтеза гормонов и др. Особенностью гормонально-активных опухолей желез, контролируемых гипофизом, является автономный характер секреции гормонов. Поэтому уменьшение выработки соответствующего тропного гормона аденогипофизом по механизму обратной связи не снижает образование гормонов в опухолевых клетках периферической эндокринной железы.

Эндокринная дисфункция нередко является результатом наследственного или приобретенного дефекта ферментов биосинтеза гормонов (адреногенитальный синдром, гипотиреоз).

Нарушение скорости образования и выделения гормонов происходит вследствие изменения чувствительности желез к нервным и гуморальным регуляторам. Так, уменьшение числа рецепторов лютропина на мембранах интерстициальных клеток яичек, вызываемое длительной стимуляцией половых желез экзогенным хориогонадотропином, обусловливает недостаточный ответ на эндогенный гонадотропин и снижение образования тестостерона. Избыток прогестерона в циркулирующей крови угнетает чувствительность гонадотропоцитов гипофиза к рилизинг-фактору лютропина. Причиной измененной чувствительности железы может стать нарушение ее трофической иннервации. Например, после перерезки симпатических нервов изменяется ответная реакция коркового вещества надпочечников на стимуляцию кортикотропином.

Функциональная активность тех желез, которые не находятся под контролем рилизинг-факторов и тропных гормонов гипофиза, непосредственно зависит от ингредиентов крови, специфически регулируемых гормонами этих желез. β-клетки панкреатических островков реагируют на увеличение концентрации глюкозы в крови усилением секреции инсулина. Гипокальциемия служит возбуждающим фактором для клеток околощитовидных желез, вырабатывающих паратирин. Нарушения саморегуляции на уровне этих эндокринных органов ведут к изменению их инкреторной активности.

Различают *абсолютную* и *относительную* (скрытую) недостаточность эндокринных желез. Последняя выявляется при повышенной потребности организма в гормонах, тогда как в условиях физиологического покоя показатели образования и секреции гормонов имеют нормальные величины. Несоответствие продукции кортикостероидов потребностям организма в них нередко обнаруживают, например, при бронхиальной астме и других аллергических заболеваниях.

Относительная инсулиновая недостаточность возникает в организме животных, подвергнутых нейтронному облучению, на фоне повышенной концентрации этого гормона в крови. Гиперсекреция инсулина при этом направлена на ликвидацию нарушений энергетического и углеводного обменов, вызываемых избыточной продукцией кортикостероидов, но она недостаточна для их полного устранения. Введение препаратов инсулина облученным животным восполняет относительный дефицит гормона и нормализует энергетический обмен.

Неполноценность гормональных резервов устанавливают с помощью специальных функциональных проб. В частности, нагрузка глюкозой с последующим определением содержания инсулина в крови позволяет выявить у части больных сахарным диабетом и ожирением истощение резервных возможностей клеток, вырабатывающих инсулин.

Нарушения транспорта, метаболизма и реализации биологического действия гормонов. Указанные нарушения формируют внежелезистый механизм эндокринных расстройств, которые возникают на фоне нормальной секреции гормонов.

Большая часть циркулирующих в крови гормонов с белками плазмы образует комплексы. Тиреоидные гормоны комплексируются с тироксинсвязывающим глобулином, андрогены – с тестостерон-эстрадиолсвязывающим глобулином, эстрогены – с этим же глобулином и альбумином, кортизол и прогестерон – с транскортином и т.д. Связывание достигает 98% общего количества находящегося в крови гормона, выключает гормон из сферы биологического действия и одновременно предохраняет его от инактивации и деградации. Как правило, лишь свободная фракция гормона обладает физиологической активностью.

Известны гормональные нарушения, обусловленные изменением концентрации связывающих белков плазмы крови. Гипертиреоз может развиться в результате уменьшения концентрации тироксинсвязывающего глобулина. У женщин с признаками вирилизации (рост волос по мужскому типу, низкий голос, недоразвитие вторичных половых признаков) нередко обнаруживают уменьшение тестостерон-эстрадиолсвязывающей способности плазмы крови.

Довольно распространенный механизм нарушения активности гормонов заключается в их инактивации аутоантителами. При нарушении процессов метаболизма гормонов (цирроз, гепатит, низкая



Рис. 24.3. Участие клеточных рецепторов стероидных гормонов в реализации их биологического действия.

или высокая активность ферментов метаболизма) также возникают гормональные расстройства.

Действие гормонов на эффекторные органы-мишени реализуется по трем направлениям: 1) влияние на биологические мембраны; 2) стимуляция или угнетение активности ферментов; 3) влияние на генетический аппарат клетки. Первоначальным обязательным этапом при этом является взаимодействие гормонов со специфическими циторецепторами. *Рецепторы* инсулина, соматропина, рилизинг-факторов и других белковых гормонов встроены в клеточную мембрану. Их действие на клетку опосредуется аденилатциклазной системой. Стероиды же проникают внутрь клетки и связываются с цитоплазматическими рецепторными белками. Затем активированный стероидрецепторный комплекс перемещается в ядро, где связывается с акцепторными участками хроматина. Результатом этого является изменение активности генов, ответственных за синтез тех или иных ферментов и других белков (рис. 24.3). Допускается возможность взаимодействия стероидов с цитоплазматической мембраной клетки.

Нарушение гормональной рецепции в клетках органов-мишеней изменяет биологические эффекты гормонов. Например, при врожденном отсутствии циторецепторов андрогенов развивается синдром тестикулярной феминизации. Он характеризуется появлением женских вторичных половых признаков у лиц с мужским генотипом и на-

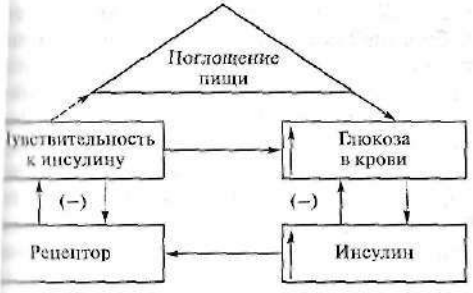


Рис. 24.4. Патогенез резистентности к инсулину при ожирении (по Кану и Роту).

ичием яичек, продуцирующих достаточное количество тестостерона. *Идиопатический гирсутизм*[1] *женщин связывают с повышенной чувствительностью волосяных фолликулов к эндогенным андрогенам.*

На рисунке 24.4 показан механизм развития резистентности к инсулину при ожирении. Гиперинсулинемия, возникающая в ответ на гипергликемию, вызванную избыточным потреблением пищи с большим содержанием углеводов, снижает количество рецепторов инсулина. В результате уменьшается чувствительность тканей к инсулину, чем усугубляется повышение уровня глюкозы в крови с дальнейшим уменьшением количества рецепторов инсулина.

Таким образом, характер основных проявлений эндокринной патологии (гипо- и гиперфункции) зависит от направленности функциональных изменений (повреждения) на всех уровнях регуляции, начиная от центральной регуляции секреции гормонов и заканчивая регуляцией реализации их биологических эффектов (табл. 8).

Таблица 8

Патогенез эндокринных нарушений

Уровни повреждения эндокринных функций	Направленность изменений	
	при гипофункции	при гиперфункции
Центральная регуляция инкреторной функции: а) стимуляция б) торможение	 Ослаблена Усилено	 Усилена Ослаблено
Образование и секреция гормона	Уменьшены	Увеличены
Связывание гормона с белками крови	Повышено	Снижено
Тканевая рецепция, чувствительность органов-мишеней	*Снижены*	*Повышены*
Метаболическая инактивация гормона	*Увеличена*	*Уменьшена*

[1] Гирсутизм – избыточный рост волос по мужскому типу у женщин.

Компенсаторно-приспособительные механизмы. В патогенезе эндокринных, как и других, болезней различают, с одной стороны, механизмы повреждения, т.е. возникновения и развития гормональных нарушений, а с другой – механизмы компенсации и восстановления. К последним относится, например, компенсаторная гипертрофия яичника или семенника после гемикастрации. Гипертрофия и гиперплазия секреторных клеток коркового вещества надпочечников способны полностью компенсировать адренокортикальную недостаточность при удалении большей части паренхимы железы. Эти реакции обеспечиваются отрицательной обратной связью между гипофизом и периферическими эндокринными органами.

Один из эффективных путей приспособления организма к патологическим сдвигам в секреции гормонов состоит в регуляции связывания гормонов белками крови. Так, повышенное связывание глюкокортикоидов с транскортином плазмы, обнаруживаемое при адренокортикальной недостаточности, защищает эти гормоны от метаболической инактивации и тем самым способствует поддержанию их нормальной концентрации в крови. Напротив, при гиперсекреции глюкокортикоидов их связывание с транскортином уменьшается, благодаря чему они быстрее инактивируются и выводятся из организма.

Устранение неблагоприятного влияния гипо- и гиперсекреции гормонов достигается также изменением активности ферментов печени и других органов, в которых эти гормоны разрушаются и инактивируются.

Роль эндокринных нарушений в патогенезе неэндокринных заболеваний. Нарушение гормонального равновесия в организме создает благоприятный фон для возникновения и развития неэндокринных болезней. Так, относительная или абсолютная кортикостероидная недостаточность способствует развитию ревматизма, бронхиальной астмы. Артериальная гипертензия может быть усилена избыточной секрецией глюкокортикоидов, альдостерона, катехоламинов.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ. НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ГИПОФИЗА

Пангипопитуитаризм. Полную недостаточность гипофиза (пангипопитуитаризм) воспроизводят в эксперименте удалением всей железы или ее передней 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. Самым заметным внешним проявлением этого состояния является резкое нарушение роста и общего развития животных. Остановка роста связана с выпадением соматотропной и тиреотропной функций гипофиза. Большинство других нарушений обусловлено недостаточным образованием гормонов в периферических железах – щитовидной, надпочечных и половых, которые подвергаются атрофии вследствие выпадения соответствующих функций гипофиза.

У гипофизэктомированных животных наблюдаются вялость и малоподвижность, снижение основного обмена, склонность к *гипогликемии, гипотермия, гипотензия, понижение резистентности* к различным неблагоприятным воздействиям.

У человека полная недостаточность функции гипофиза бывает врожденной и приобретенной. Наиболее частые причины заболевания – опухоль, послеродовой некроз гипофиза, травма основания черепа, воспаление, тромбоз, вирусная инфекция. Поражение железы в эмбриональном или препубертатном периоде ведет к карликовости, половому недоразвитию, ослаблению функций щитовидной железы, эндокринообменным нарушениям, снижению реактивности.

При разрушении более 95% массы железы у взрослых людей развивается *гипофизарная кахексия*, или болезнь Симмондса, характеризующаяся сильнейшим истощением, атрофией щитовидной, надпочечных и половых желез, мышечной ткани, висцеральных органов, разрушением костной ткани, выпадением зубов и волос, расстройством функций вегетативной нервной системы, гипогликемией, повышением чувствительности к инсулину. Большинство нарушений связано с прекращением выработки соматотропина и кортикотропина.

Гипофункция аденогипофиза. Патогенез и симптомы гипофункции аденогипофиза в основном совпадают с таковыми при пангипопитуитаризме.

Для парциальной недостаточности аденогипофиза характерно уменьшение продукции какого-нибудь одного гормона. Например, раннее выпадение или угнетение соматотропной функции влечет за собой развитие *карликовости*, или *гипофизарного нанизма*. Генерализованное уменьшение скорости синтеза белков ведет к атрофии мышечной и соединительной тканей, которая внешне проявляется общим постарением, дряблостью кожи. Половые органы остаются в инфантильном состоянии.

Парциальная гонадотропная недостаточность приводит к *инфантилизму*: у девочек – к отсутствию менструаций, бесплодию, у мальчиков – к гипоплазии яичек, физическому и половому недоразвитию.

Гиперфункция аденогипофиза. Большинство патологических изменений, наблюдающихся у человека при гиперфункции аденогипофиза, можно воспроизвести в эксперименте введением экстрактов гипофиза или отдельных гормонов.

Гиперпродукция соматотропина у человека проявляется в виде *гипофизарного гигантизма или акромегалии*, в зависимости от того, в каком возрасте возникла патология. Гипофизарный гигантизм развивается при избыточной секреции соматотропина в молодом возрасте, до закрытия эпифизарных хрящей. Аналогичные гормональные сдвиги в более позднем возрастном периоде, после закрытия эпифизарных швов и завершения роста, являются причиной акромегалии.

Источником повышенной секреции соматотропина при акромегалии является эозинофильная аденома гипофиза. Отдельные части тела при этом непропорционально увеличиваются, черты лица резко укрупняются. Одновременно развивается спланхномегалия (увеличение печени, селезенки, сердца и др.). Эти изменения обусловлены усилением периостального роста и разрастанием мягких тканей.

При акромегалии концентрация соматотропина в крови может превышать нормальные показатели в 100 раз и более. Патологическое влияние избытка соматотропина на организм определяется способностью гормона повышать проницаемость клеточных оболочек для аминокислот, ускорять их включение в синтезируемый белок, тормозить распад белков. В результате усиления липолиза и торможения образования жира из углеводов увеличиваются мобилизация жира из депо, содержание неэстерифицированных жирных кислот в крови, их окисление в печени и образование кетоновых тел. Благодаря воздействию соматотропина на различные звенья регуляции углеводного обмена при акромегалии часто наблюдается гипергликемия, снижение толерантности к углеводам, уменьшение чувствительности к инсулину.

Патологическое воздействие соматотропина на соединительную, костную и хрящевую ткани при акромегалии обусловлено, в частности, способностью гормона стимулировать образование оксипролина (важнейшего компонента коллагена) и хондроитинсульфата. Эти и ряд других эффектов соматотропина опосредуются особым белковым фактором – соматомедином, который образуется в печени под его влиянием.

Другая распространенная форма гиперфункции аденогипофиза – *болезнь Иценко–Кушинга*, характеризующаяся увеличением выработки кортикотропина, и как следствие – чрезмерной секреции кортизола и других гликокортикоидов надпочечниками.

Гиперпролактинемия, источником которой чаще всего является доброкачественная опухоль, происходящая из лактотропоцитов аденогипофиза, вызывает у женщин *синдром галактореи – аменореи*. Основу его патогенеза составляют стимуляция образования и выделения молозива, а также нарушение созревания фолликулов в яичниках и подавление овуляции. У мужчин повышенная секреция пролактина может служить причиной угнетения сперматогенеза и бесплодия.

Эффекты повышения секреции кортикотропина, тиротропина и гонадотропинов сводятся главным образом к гиперфункции надпочечников, щитовидной и половых желез и будут рассмотрены в соответствующих разделах.

Нарушения функций нейрогипофиза. Повышение секреции вазопрессина способствует накоплению жидкости в организме. Оно играет важную роль в патогенезе рефлекторной анурии (например, при болевом шоке) и отеков, в частности при циррозе печени, когда нарушается инактивация гормона. Результатом чрезмерной секреции

вазопрессина или введения его лабораторным животным является также повышение тонуса периферических сосудов.

Недостаточность вазопрессина возникает при удалении нейрогипофиза, при поражении супраоптического, паравентрикулярного ядер гипоталамуса или гипоталамо-нейрогипофизарного нервно-проводникового пути. В результате развивается несахарный диабет, или несахарное мочеизнурение.

У некоторых больных несахарный диабет развивается на фоне нормального или даже повышенного содержания вазопрессина в крови. По-видимому, в этих случаях патогенез заболевания связан с повышенной инактивацией гормона или, что более вероятно, с недостаточной чувствительностью к нему дистальных частей канальцев нефронов, в которых происходит обратное всасывание воды.

И абсолютная, и относительная недостаточность вазопрессина нарушают реабсорбцию воды в канальцах нефронов, что ведет к полиурии, полидипсии и гипотензии. Больные выделяют за сутки 3–8 л мочи с низкой относительной плотностью. Нередко диурез составляет 10–12 л, а в отдельных случаях доходит до 40–43 л.

Некоторые патологические изменения, наблюдаемые после удаления нейрогипофиза, связаны, вероятно, с дефицитом окситоцина. Предполагают, что изменение секреции окситоцина играет роль в патогенезе нарушения родовой деятельности и лактации, дискинезии желчных путей.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Одни и те же патологические процессы могут развиваться как при поражении гипоталамуса, так и при первичном нарушении функций гипофиза. И при несахарном диабете, и при нарушении полового развития или роста нередко обнаруживают признаки изменения нейросекреции, нарушения функций *гипоталамо-гипофизарной системы*. Даже в тех случаях, когда первичный патологический *очаг появляется в гипофизе, в процесс всегда вовлекается гипоталамус*. Так, эозинофильная аденома аденогипофиза, которая является источником повышенной продукции соматотропина и причиной гигантизма или акромегалии, может сопровождаться несахарным диабетом. Многие расстройства обмена веществ, терморегуляции, полового и физического развития, осложняющие течение основного эндокринного заболевания, обусловлены поражением промежуточного мозга. Иногда нарушения нейроэндокринной регуляции возникают в результате поражения внегипоталамических структур – миндалевидного тела, гиппокампа и др.

Эндокринно-обменные нарушения диэнцефально-гипофизарного происхождения выделяют в группу нейроэндокринных заболеваний. Типичным примером является *адипозогенитальная дистрофия, которая возникает в результате ослабления гонадотропной активности* гипофиза и нарушения гипоталамической регуляции жирового обмена. Это ведет к задержке полового развития, гипоплазии

половых органов, крипторхизму, аменорее. Развивается ожирение с характерным отложением жира в области плеч, груди, живота, таза и бедер. Основной обмен и температура тела понижены, в ряде случаев отмечают полиурию, жажду и постоянное чувство голода.

Нейроэндокринные нарушения могут быть результатом патологических влияний на развивающийся головной мозг в раннем онтогенезе. Некоторые формы эндокринного бесплодия у женщин, обусловленные нарушением половой цикличности, связывают с приемом их матерями во время беременности гормональных и других лекарственных средств. В эксперименте данную патологию воспроизводят однократным введением тестостерона новорожденным крысятам-самкам. До пубертатного возраста такие животные по своему росту и развитию внешне ничем не отличаются от интактных крыс того же помета. Однако в то время, как у контрольных крыс половозрелого возраста наблюдается регулярный 4–5-дневный эстральный цикл, у андрогенизированных животных обнаруживаются постоянная течка, поликистоз яичников.

Перечисленные нарушения обусловлены первичным воздействием андрогенов на структурные образования гипоталамуса, ответственные за циклическую секрецию лютропина гипофиза, которая обеспечивает процессы овуляции.

Экспериментально доказана возможность формирования нейроэндокринной патологии вследствие неадекватного воздействия на развивающийся мозг нейромедиаторов, опиоидов, глюкокортикоидов, тироксина и других гормонов, а также пренатального стресса. Данное явление известно как гормонально-медиаторный импринтинг нейроэндокринной патологии (А.Г.Резников).

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ДРУГИХ ЭНДОКРИННЫХ ОРГАНОВ. НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гипофункция щитовидной железы. *Гипотиреоз* воспроизводят у животных полным или частичным удалением железы, разрушением ее с помощью радиоактивного йода, который избирательно накапливается в паренхиме железы, а также введением тиреостатических препаратов, препятствующих синтезу и выделению тиреоидных гормонов (метилтиоурацил, мерказолил, бетазин, калия перхлорат).

Состояние, возникающее после тиреоидэктомии, обозначают как *тиреопривную кахексию*. Последствия тиреоидэктомии тем тяжелее, чем раньше произведена операция. У молодых собак, крыс, кроликов и других животных отмечают резкую задержку роста (рис. 24.5), половое недоразвитие, расстройство всех видов обмена веществ, трофические нарушения. В результате снижения уровня окислительных процессов уменьшается на 25–40% основной обмен, снижается температура тела, имеется склонность к гипогликемии и повышение толерантности к глюкозе. Из-за уменьшения распада холестерина и утилизации его в тканях в 2–3 раза повышается концентрация холестерина в крови. На этом фоне усиливается действие

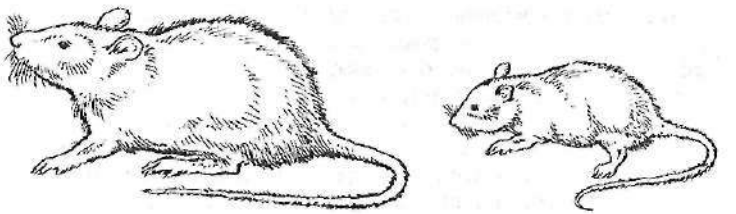


Рис. 24.5. *Задержка роста крысы (справа), вызванная недостаточностью щитовидной железы.*

атерогенных факторов. Результаты радиологических исследований свидетельствуют о торможении включения меченых аминокислот в белки. Наблюдается задержка воды в тканях.

Тиреоидэктомированные животные малоподвижны. Изменения высшей нервной деятельности проявляются в отсутствии выработки условных рефлексов, преобладании тормозных процессов, нарушениях дифференцировки.

Этиологическими факторами развития гипотиреоза у людей являются врожденные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов, *врожденная гипоплазия или аплазия щитовидной железы, аутоиммунные и инфекционные воспалительные процессы в железе, удаление большого количества железистого эпителия при хирургических вмешательствах, повреждение железы тиреостатическими препаратами*, радиоактивным йодом вследствие превышения допустимых лечебных доз, радиоактивного заражения местности и др. Наиболее частой причиной гипотиреоза является недостаточное поступление в организм йода и, возможно, кобальта.

При тяжелой степени недостаточности щитовидной железы, врожденной или возникшей в раннем детстве, развивается *кретинизм*, у взрослых людей – *микседема* (гипотиреоз, сопровождающийся слизистым отеком).

Характерные для гипотиреоза нарушения высшей нервной деятельности, трофики, водно-электролитного, белкового и жирового обменов, роста и полового развития, терморегуляции и других функций жизнедеятельности организма при кретинизме достигают крайней степени.

Для микседемы типичны снижение обмена веществ, ожирение, малоподвижность, снижение температуры тела. В результате усиленной гидратации кожи и подкожной клетчатки и избыточного накопления в них гидрофильных слизистых веществ лицо становится одутловатым, с бедной мимикой, утолщенным носом и губами. Отмечаются ломкость ногтей, выпадение волос и другие трофические нарушения. Половая функция постепенно угасает, снижается интеллект, притупляется память, появляются апатия, сонливость, а в позднем периоде болезни – слабоумие.

Увеличение щитовидной железы при недостаточности йода известно под названием *эндемический зоб*. Это заболевание распространено в Альпах, Карпатах, Гималаях, Андах и других горных районах земного шара, где в почве и воде недостаточное содержание йода. Дефицит йода обусловливает снижение синтеза тироксина и трийодтиронина, вследствие чего в гипофизе усиливается выработка тиротропина. Это, в свою очередь, вызывает гиперплазию щитовидной железы, масса которой иногда достигает нескольких килограммов.

Этиологическая роль недостаточности йода в происхождении эндемического зоба подтверждается следующим экспериментом. Если собаку в течение первых полутора лет жизни поить водой, не содержащей йода, масса щитовидной железы достигает 100 г при норме 1 г. Наиболее убедительным доказательством являются успешные результаты профилактики йодом эндемического зоба в очагах его распространения (добавление натрия или калия йодида к питьевой воде или к поваренной соли).

Гиперфункция щитовидной железы. Повышение продукции тиреоидных гормонов (*гипертиреоз*), ослабление прочности связи тироксина с тироксинсвязывающим глобулином, нарушение метаболизма гормонов щитовидной железы или повышение чувствительности тканей-мишеней к их действию ведут к развитию *тиреотоксикоза*. Наиболее частым проявлением его является *диффузный токсический зоб* (базедова болезнь, болезнь Грейса).

Базедова болезнь характеризуется типичным симптомокомплексом: увеличением щитовидной железы, пучеглазием, повышением основного обмена, усилением теплопродукции, тахикардией, дрожанием пальцев рук, повышением психической возбудимости. Эти и многие другие патологические явления обусловлены токсическим действием избыточного количества тироксина и трийодтиронина.

Важнейшим этиологическим фактором тиреотоксикоза у человека является психическая травма. Предрасполагающими факторами служат инфекция, переохлаждение, а также физиологические колебания функциональной активности железы, связанные с менструальным циклом.

Представления о гиперпродукции тиротропина как ведущем патогенетическом звене базедовой болезни в настоящее время подвергнуты пересмотру. Основное значение придают нарушению иммунологических процессов и увеличению чувствительности адренорецепторов к катехоламинам. В крови больных присутствует длительно действующий стимулятор щитовидной железы (LATS)[1] – иммуноглобулин типа IgG (см. главу VII – «Аллергия»). Доказана патогенная роль простагландинов щитовидной железы в нарушениях ее функции. В патогенезе тиреотоксикоза и его осложнений имеют значение также циркулирующие с кровью антитела к белкам головного мозга,

[1] LATS – первые буквы английских слов – long acting thyreoid stimulator.

рецепторам тиреотропина и другим антигенам. Пучеглазие вызывается экзофтальмическим фактором, который имеет гипофизарное происхождение и сходен по ряду признаков с тиротропином. Эти факторы продолжают действовать и после хирургического лечения базедовой болезни и могут стать причиной посттиреотоксической энцефалоофтальмопатии или гипертонии.

Основные проявления тиреотоксикоза изучены на животных, которым вводили препараты тиреоидных гормонов или добавляли к пище высушенную щитовидную железу. При этом у собак наблюдались потеря массы тела, усиление деятельности сердца и легких, повышение основного обмена, температуры тела, трофические расстройства, понос, рвота. Повышалась чувствительность к гипоксии, усиливалась возбудимость всех звеньев рефлекторной дуги, увеличивалась двигательная активность.

При избытке тироксина и трийодтиронина происходит увеличение числа митохондрий в клетке, их набухание («болезнь митохондрий»), повышение активности окислительных ферментов (сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы, α-глицерофосфатдегидрогеназы), Na^+, K^+-АТФазы и др. Точка зрения, что повышение температуры тела у больных с тиреотоксикозом является следствием разобщения окислительного фосфорилирования, не получила подтверждения (Теппермен Дж., 1989). Глубокая перестройка метаболизма клетки делает ее более чувствительной к β-миметическим эффектам катехоламинов.

Отрицательный азотистый баланс при тиреотоксикозе свидетельствует о преобладании катаболизма белков. Вследствие усиленного распада гликогена в печени и мышечной ткани отмечается гипергликемия. 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. Следствием перечисленных изменений являются усиленная мобилизация жира из депо, объясняющая похудание больных тиреотоксикозом, гипохолестеринемия и гиперкетонемия.

Тиреоидные гормоны нарушают метаболизм сердечной мышцы. Обнаруживаются дистрофические изменения в миокарде, нарушение предсердно-желудочковой проводимости, перегрузка левого желудочка. Нарушается энергетическое и пластическое обеспечение сердечной деятельности. «Тиреотоксическое» сердце неадекватно реагирует на холинергические и адренергические воздействия.

Нарушение секреции кальцитонина. Некоторые последствия тиреоидэктомии, по-видимому, обусловлены выпадением секреции белкового гормона щитовидной железы – кальцитонина. Образование кальцитонина нарушается также при гипофункции щитовидной

железы, вызванной тиреостатическими веществами, и гипертиреоза эндогенного и экзогенного происхождения. Некоторые случаи избыточной секреции кальцитонина связаны с опухолями, происходящими из интерфолликулярных С-клеток щитовидной железы, в которых синтезируется этот гормон.

О нарушении секреции кальцитонина у человека известно очень мало. Возможно, с ее увеличением связано происхождение ложного гипопаратиреоза – заболевания, при котором, несмотря на нормальное функционирование околощитовидных желез, наблюдаются *гипокальциемия* и другие сдвиги фосфорно-кальциевого обмена.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Гипофункция околощитовидных желез. Выпадение функции околощитовидных желез ведет к развитию *паратиреопривной тетании*. В эксперименте ее воспроизводят удалением желез у собак и кошек. Через 1–2 сут. после операции животные становятся вялыми, отказываются от пищи, у них отмечаются жажда, снижение температуры тела, одышка. В результате уменьшения концентрации кальция в крови (с 2,25–2,99 до 1–1,25 ммоль/л) изменяется соотношение одновалентных (Na^+, K^+) и двухвалентных (Ca^{2+}, Mg^{2+}) ионов. Следствием этого является резкое повышение нервно-мышечной возбудимости. Появляется мышечная ригидность, нарушается походка. При этом наблюдаются множественные фибриллярные сокращения мышц всего тела, к которым затем присоединяются приступы клонических судорог. Клонические судороги переходят в тонические, наступает опистотонус (резкое выгибание туловища с запрокинутой головой). Судорожные сокращения могут распространяться и на внутренние органы (пилороспазм, ларингоспазм). Во время одного из таких приступов животное погибает.

Одновременно с гипокальциемией в крови увеличивается содержание неорганического фосфора. Нарушения минерального обмена обусловлены торможением резорбции костной ткани, всасывания кальция в кишках и увеличением реабсорбции фосфатов в канальцах нефронов.

В патогенезе паратиреопривной тетании определенное значение придают нарушению дезинтоксикационной функции печени. Кормление паратиреоидэктомированных собак мясом усиливает тетанию в результате недостаточного обезвреживания продуктов азотистого обмена, в частности ослабления способности печени превращать аммиак в мочевину.

При наличии добавочных околощитовидных желез (у кроликов, крыс) или сохранении во время операции кусочка железы у паратиреоидэктомированных животных развивается хронический гипопаратиреоз, клиническая картина которого известна как *паратиреопривная кахексия*. Она характеризуется исхуданием, анорексией, повышенной нервно-мышечной возбудимостью, диспепсией и разнообразными трофическими расстройствами.

Гипопаратиреоз у людей развивается чаще всего в результате случайного повреждения или удаления околощитовидных желез при оперативном вмешательстве на щитовидной железе. Относительная гипофункция желез отмечается при интенсивном росте, беременности, лактации и других состояниях, при которых повышена потребность организма в солях кальция.

Патогенез и клиническая картина гипопаратиреоза у человека близки к наблюдаемым в эксперименте. Повышение нервно-мышечной возбудимости обнаруживают по появлению мышечных сокращений при раздражении двигательных нервов гальваническим током определенной силы, при сдавливании руки выше локтя или легком постукивании по коже в месте выхода лицевого нерва кпереди от наружного слухового прохода.

У детей на первом-втором году жизни, обычно в сочетании с рахитом, нередко наблюдается *спазмофилия* – периодические судороги мышц, возникающие при повышении окружающей температуры и других неблагоприятных воздействиях. Большую опасность при этом представляет ларингоспазм, который может вызвать асфиксию и смерть.

Гиперфункция околощитовидных желез. При повышенной секреции паратирина усиливаются образование и активность остеокластов, осуществляющих резорбцию кости, и тормозится их дифференцировка в остеобласты, участвующие в новообразовании костной ткани. Наряду с этим повышается всасывание кальция в кишках, уменьшается обратное всасывание фосфатных ионов в канальцах нефронов, повышается образование растворимых солей кальция в костной ткани и нерастворимого фосфата кальция в различных органах, в том числе в почках (см. главу XIV – «Нарушения водно-электролитного обмена»).

Гиперпаратиреоз у экспериментальных животных воспроизводят введением экстракта паращитовидных желез животных или очищенного паратирина. Под влиянием больших доз гормона уровень кальция в крови достигает 5 ммоль/л, концентрация неорганического фосфора снижается, усиливается выделение фосфора с мочой. Хотя паратирин и усиливает несколько канальцевую реабсорбцию ионов кальция, выведение их с мочой повышается за счет значительной гиперкальциемии. Возникают обезвоживание организма, рвота, лихорадка, острая недостаточность почек, ведущие животного к гибели.

Экспериментальный хронический гиперпаратиреоз отличается от острой интоксикации паратирином. При этом наблюдаются прогрессирующее разрежение костной ткани (*остеопороз*), отложение солей кальция в почках, легких, сердце и других внутренних органах вплоть до полного их обызвествления. Стенки сосудов становятся плотными и ломкими, давление крови повышается. Животные погибают, как правило, от уремии.

Происхождение гиперпаратиреоза у людей связывают с аденомой или гиперплазией околощитовидных желез. Развивающаяся

при этом *генерализованная фиброзная остеодистрофия* характеризуется болью в мышцах, костях и суставах, размягчением костей, резкой деформацией 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) и в итоге — тяжелейшая недостаточность почек. Вследствие известковых отложений в стенках магистральных сосудов нарушаются гемодинамика и кровоснабжение тканей.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Гипофункция коркового вещества надпочечников. Впервые Броун-Секар установил, что удаление обеих надпочечников (адреналэктомия) вызывает в организме ряд патологических изменений, несовместимых с жизнью. При этом решающее значение имеет выпадение функции коркового вещества, в то время как недостаточность мозгового вещества компенсируется выработкой катехоламинов хромаффинными клетками симпатической части вегетативной нервной системы.

Острая недостаточность коркового вещества надпочечников развивается у собак, кошек и морских свинок, т.е. у тех животных, которые не имеют дополнительной адренокортикальной ткани.

Через 1–2 дня после адреналэктомии появляются мышечная слабость, анорексия, рвота, понос. Животные апатичны, слабо реагируют на внешние раздражители. Температура тела снижается. Адреналэктомированные животные весьма чувствительны к инфекции, интоксикации, переохлаждению и т.д. Симптомы острой недостаточности надпочечников прогрессируют с течением времени.

После адреналэктомии истощается депо гликогена в печени и мышцах. В связи с уменьшением активности глюкозо-6-фосфатазы снижается скорость гликогенолиза в клетках печени. Одновременно замедляется образование глюкозы из аминокислот (гликонеогенез). Все это ведет к гипогликемии, уменьшает чувствительность к инсулину, повышает толерантность к глюкозе.

Нарушение обмена белков и нуклеиновых кислот характеризуется преобладанием процессов диссимиляции, гиперазотемией.

На поздней стадии недостаточности надпочечников снижается артериальное давление. Гипотензия обусловлена уменьшением объема циркулирующей крови, брадикардией и ослаблением вазоконстрикторного действия катехоламинов, для которых кортикостероиды являются пермиссивными факторами.

В генезе острой недостаточности надпочечников важнейшую роль играют нарушения водно-электролитного обмена. В физиологических условиях альдостерон поддерживает работу натриевого «насоса», обеспечивает реабсорбцию ионов натрия в дистальных частях канальцев нефронов, а гликокортикоиды повышают клубочковую

фильтрацию. После удаления надпочечников в результате потери ионов натрия с мочой понижается его содержание в плазме крови. Вначале отмечается полиурия, а затем олигурия и анурия. Одновременно развивается «водное отравление», т.е. усиленная гидратация клеток. Это объясняется тем, что вследствие нарушения работы натриевого «насоса» увеличивается внутриклеточная концентрация ионов натрия и повышается осмотическое давление. Резкое повышение концентрации ионов калия в плазме крови является причиной нарушения биоэлектрических процессов, силы и ритма сердечных сокращений (вплоть до мерцательной аритмии), ослабления сократительной способности исчерченной мышечной ткани.

В терминальной стадии острой недостаточности надпочечников полностью прекращается мочеотделение, замедляется пульс, дыхание. Животное впадает в коматозное состояние и погибает. Срок жизни адреналэктомированных собак и кошек колеблется от 2–3 до 9–11 сут.

Отсутствие мозгового вещества надпочечников и отрицательные последствия операционной травмы затрудняют патофизиологический анализ изменений, вызванных у адреналэктомированных животных выпадением функции коркового вещества. Новый метод экспериментального моделирования гипофункции коркового вещества надпочечников основан на применении химических веществ (ингибиторов), которые при введении в организм избирательно выключают секрецию кортикостероидов. Наиболее эффективным является введение собакам *хлодитана*.

Острая адренокортикальная недостаточность у человека может возникнуть в результате кровоизлияния в надпочечники.

Хроническая недостаточность коркового вещества надпочечников у человека известна под названием *болезни Аддисона, или бронзовой болезни*. Она возникает чаще всего при туберкулезе надпочечников, а также атрофии коркового вещества после перенесенных тяжелых инфекционных заболеваний или продолжительного лечения кортикостероидными препаратами.

Для хронического гипоадренокортицизма характерны исхудание, быстрая физическая и психическая утомляемость, плохой аппетит, дисфункция пищевого канала, артериальная гипотензия, прогрессирующая гиперпигментация кожи. Механизм гиперпигментации связан с усилением меланоцитостимулирующей активности гипофиза, которая сопутствует возникающему при гипоадренокортицизме увеличению секреции кортикотропина. Разнообразные патогенные воздействия – травма, инфекция, кровопотеря и даже экстракция зуба – у больного аддисоновой болезнью могут привести к острой недостаточности 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, но клинические симптомы и патогенез нарушений весьма сходны. Болезнь возникает вследствие чрезмерной секреции кортикотропина при опухоли аденогипофиза или нарушении диэнцефальной регуляции, *синдром* – в результате первичного поражения коркового вещества надпочечников опухолью.

Под влиянием избыточного количества гликокортикоидов возникают тяжелые эндокринно-обменные нарушения. Развивается ожирение с преимущественным отложением жира на туловище, лицо становится лунообразным, гиперемированным, на коже живота появляются сине-багровые полосы растяжения. Отрицательный азотистый баланс свидетельствует о преобладании катаболических процессов. Повышение распада белков приводит к дистрофическим изменениям в мышцах, костях и суставах. Остеопороз может достигать такой степени, при которой возникают спонтанные компрессионные переломы позвонков.

Под действием гликокортикоидов в печени повышается содержание гликогена, развивается стойкая гипергликемия (стероидный диабет). Последняя является результатом интенсификации глюконеогенеза и повышения активности глюкозо-6-фосфатазы в печени.

Вследствие увеличения объема крови и повышения чувствительности сосудистой стенки к действию катехоламинов повышается артериальное давление. В лимфоидной ткани происходит усиленный распад нуклеопротеидов. Избыток гликокортикоидов вызывает лимфоцитопению и эозинопению, угнетает продукцию антител и реакции клеточного иммунитета. Нередко возникают язвенные поражения слизистой оболочки желудка и кишок, множественные кровоизлияния.

Аденома, происходящая из клеток клубочковой зоны коркового вещества надпочечников, может стать источником образования избыточного количества альдостерона. В результате развивается первичный *гиперальдостеронизм*, или *болезнь Конна*. Секреция гликокортикоидов при болезни Конна не нарушена.

Под влиянием избытка альдостерона в организме задерживаются ионы натрия и вода. Повышенная концентрация ионов натрия в клетках, в частности сосудистой стенки, повышает их чувствительность к симпатическим медиаторам. В результате развивается артериальная гипертензия. Потеря значительного количества ионов калия и хлора является причиной миастении и парезов, приступов судорог скелетных мышц, нарушения сократительной функции миокарда, негазового алкалоза. Канальцы нефронов подвергаются дистрофическим изменениям и теряют способность реагировать на вазопрессин. Так возникает полиурия, объясняющая отсутствие отеков при первичном гиперальдостеронизме.

При многих патологических состояниях (сердечная недостаточность, цирроз печени, заболевания почек, сопровождающиеся нарушением почечного кровотока и др.) наблюдается избыточная продукция альдостерона – *вторичный гиперальдостеронизм*. В механизме его развития ведущую роль могут играть снижение артериального давления, гиповолемия, недостаточность депрессорных систем почек и повышение секреции ренина юкстагломерулярными клетками с последующим образованием ангиотензина II и III (рис. 24.6). Известно, что клетки клубочковой зоны коры надпочечников усиливают продукцию альдостерона под влиянием ангиотензина II и III, АКТГ (пермиссивное действие), избытка K^+ и дефицита Na^+ в плазме крови. Подавляют секрецию альдостерона предсердный натрийуретический гормон (антагонист ангиотензина II), дофамин, высокая внеклеточная концентрация Na^+.

Вторичный гиперальдостеронизм способствует задержке натрия и воды в организме, потере калия и хлора, развитию отеков, повышению артериального давления.

Адреногенитальный синдром у детей является клиническим проявлением врожденной гиперплазии коркового вещества надпочечников. Возникновение синдрома связывают с генетически обусловленной блокадой синтеза кортизола. При этом растормаживается секреция

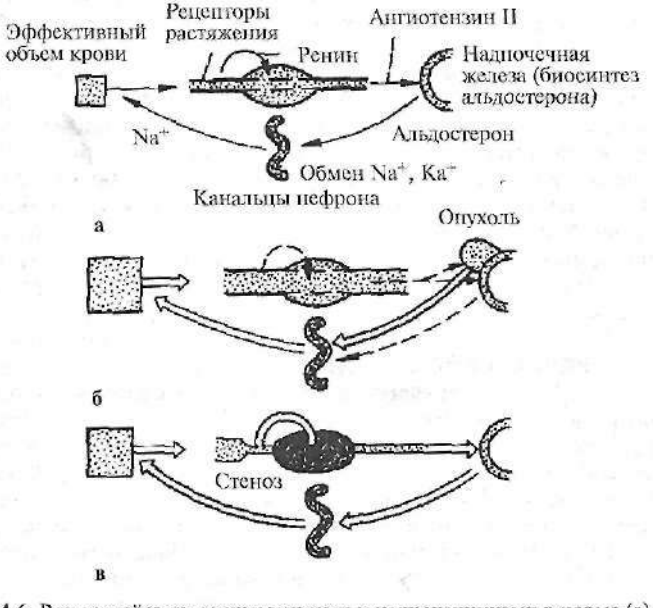


Рис. 24.6. Взаимодействие между почками и надпочечниками в норме (а), при первичном (б) и вторичном (в) гиперальдостеронизме (по Конну, 1975).

кортикотропина, который, в свою очередь, стимулирует выработку андрогенов надпочечников. Последние оказывают вирилизирующее действие (появление и усиление признаков мужского пола) уже во внутриутробном периоде. Последствия гормональных нарушений бывают различными — от легкой маскулинизации до грубых анатомических аномалий физического и полового развития.

У мальчиков данная патология обусловливает преждевременное развитие вторичных половых признаков, девочки часто рождаются с явлениями псевдогермафродитизма.

Один из вариантов адреногенитального синдрома у детей характеризуется более глубоким повреждением ферментов биосинтеза стероидных гормонов и сопровождается тяжелыми нарушениями водно-электролитного обмена (синдром потери соли). Без заместительной терапии кортикостероидами дети погибают в раннем возрасте.

Если синтез гормонов блокирован на завершающей стадии, катализируемой 11-гидроксилазой, образуется избыток дезоксикортикостерона — стероида с минералокортикоидными свойствами. В результате развивается тяжелая артериальная гипертензия.

Гиперандрогенизация и гиперэстрогенизация организма могут наблюдаться у детей и взрослых при опухолевом перерождении сетчатой (внутренней) зоны коркового вещества надпочечников. В зависимости от соответствия характера гормональной секреции полу больного развиваются *вирилизация* у женщин, *феминизация* у мужчин (гетеросексуальный синдром) или *преждевременное половое развитие* у лиц обоего пола (изосексуальный синдром).

Нарушение функций мозгового вещества надпочечников. Чрезмерная секреция катехоламинов наблюдается при феохромоцитоме — опухоли, происходящей из мозгового вещества надпочечников. Она сопровождается пароксизмальной или стойкой артериальной гипертензией или приступами, во время которых возникает тахикардия, повышается артериальное давление, появляются резкая боль в надчревной области, обильное потоотделение. Приступы объясняются массивным выбросом в кровь адреналина и норадреналина под влиянием психической или физической нагрузки и других провоцирующих воздействий.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Гипофункция половых желез. Недостаточность эндокринной функции половых желез может быть обусловлена удалением их хирургическим путем (кастрация), разрушением воспалительным процессом, токсинами, ионизирующей радиацией, расстройствами гипоталамо-гипофизарной регуляции. Отдельную группу составляют врожденные нарушения полового развития, вызванные хромосомными аномалиями или мутацией генов. Неопущение яичек в мошонку (крипторхизм), гипоплазия яичек и яичников, врожденное отсутствие половых желез, псевдогермафродитизм – все эти аномалии развития сопровождаются *гипогонадизмом*.

Последствия кастрации наиболее демонстративны у тех видов животных, у которых отчетливо выражен половой диморфизм.

Кастрация растущих животных приводит к удлинению и истончению костей, уменьшению массы мышечной ткани, избыточному отложению жира. У самцов отмечается недоразвитие полового члена, семенных пузырьков и предстательной железы; у самок – недоразвитие матки и ее придатков, отсутствие циклических изменений. *Описанные изменения обусловлены выпадением морфогенетического*, анаболического и специфического (андрогенного и эстрогенного) действия половых стероидов.

Кастрация после полового созревания отражается главным образом на обмене веществ и функции половых желез, вызывая их атрофию, исчезновение половых инстинктов, прекращение циклических процессов в матке, влагалище и маточных трубах, инволюцию *вторичных половых признаков. Рано появляются признаки* атеросклероза, изменяется соотношение возбудительного и тормозного процессов в коре большого мозга.

Изменения, вызываемые кастрацией или гипогонадизмом у людей до наступления половой зрелости, очень сходны с наблюдаемыми в эксперименте. Соответствующий клинический синдром называется *евнухоидизмом*.

Уменьшение выработки прогестерона вследствие гормональной недостаточности желтого тела может быть причиной спонтанных абортов, поскольку прогестерон необходим для осуществления секреторных процессов в эндометрии и расслабления миометрия. Введение в этих случаях препаратов прогестерона позволяет сохранить беременность.

Возрастное угасание гормональной активности *половых желез лежит в основе климакса* у женщин и мужчин. Климактерический синдром иногда принимает патологическое течение и требует лечения.

Гиперфункция половых желез. Усиление гонадотропной функции гипофиза или гормонально-активная опухоль семенников и яичников *в раннем возрасте обусловливают* преждевременное половое созревание. Под влиянием избыточного количества андрогенов мальчики превращаются в «маленьких геркулесов» с короткими конечностями и сильными мышцами (рис. 24.7). При увеличенной секреции гонадотропинов в семенных канальцах яичка *находят зрелые сперматозоиды. Наружные* половые органы гипертрофированы, в том числе яички, что позволяет отличить эту патологию

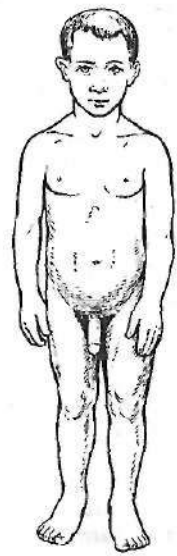


Рис. 24.7. Преждевременное половое созревание у мальчика 2,5 лет

от адреногенитального синдрома. Гиперандрогенизация вызывает раннее появление вторичных половых признаков – низкий голос, оволосение лобка, лица, подмышечных впадин и др. У девочек под влиянием избытка эстрогенов очень рано появляются менструации, наблюдаются рост молочных желез, оволосение лобка, отложение жира в области таза и бедер.

Повышенная секреция гормонов яичника у взрослых женщин вызывает нарушения менструального цикла и другие сдвиги. Так, например, чрезмерное поступление в кровь эстрогенов при персистенции фолликула (состояние, при котором фолликул не достигает полного созревания и не наступает овуляция) служит частой причиной маточных кровотечений. Повышенная секреция прогестерона сопровождается аменореей, увеличением объема матки и молочных желез.

СТРЕСС И ОБЩИЙ АДАПТАЦИОННЫЙ СИНДРОМ

Одним из достижений современной медицины является раскрытие важной роли эндокринных желез, в частности системы гипофиз – корковое вещество надпочечников, в адаптации организма к действию патогенных факторов. Широкую известность приобрела теория канадского ученого Ганса Селье о стрессе.

Термином «стресс» (от англ. stress – напряжение) обозначают неспецифическую реакцию организма, возникающую под влиянием любых сильных воздействий (стрессоров) и сопровождающуюся перестройкой защитных систем организма. Селье обратил внимание на то, что, несмотря на разнообразие стрессоров (травма, инфекция, переохлаждение, интоксикация, наркоз, мышечная нагрузка, сильные эмоции и т.д.), все они приводят к однотипным изменениям в надпочечниках, вилочковой железе, лимфатических узлах, составе крови и обмене веществ. В опытах на крысах он наблюдал типичную триаду, которая включает гипертрофию коркового вещества надпочечников, инволюцию вилочково-лимфатического аппарата и геморрагические язвы на слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Стресс проявляется в виде **общего адаптационного синдрома**, который состоит из трех последовательных стадий: реакции тревоги, стадии резистентности и стадии истощения. Реакция тревоги означает немедленную мобилизацию защитных сил организма. Она состоит из фазы шока и противошока. В фазе шока наблюдаются гипотония мышц и артериальная гипотензия, гипотермия, гипогликемия, сгущение крови, эозинопения, повышение проницаемости капиллярных сосудов. Инволюция лимфоидной ткани, отрицательный азотистый баланс, язвенные поражения желудка свидетельствуют о преобладании процессов катаболизма. *Фаза противошока* характеризуется изменениями в обратном направлении (повышение артериального давления, мышечного тонуса, содержания глюкозы в крови), ведущими к развитию следующей стадии – стадии резис-

тентности. Основное патогенетическое звено фазы *противошока* — это стойкое усиление секреции *кортикотропина* и *кортикостероидов*. В *стадии резистентности* гипертрофируется корковое вещество надпочечников и секретируется большое количество гормонов, активизируются анаболические процессы, усиливается гликонеогенез.

Защитные реакции организма, обусловливающие возможность жизни при стрессе, Селье назвал синтоксическими. При длительном действии повреждающего агента адаптация нарушается. Истощение функциональных резервов и атрофия коркового вещества надпочечников, снижение артериального давления, распад белковых веществ характеризуют переход стадии резистентности в *стадию истощения* (дистресс). Исход стресса зависит от соотношения силы и длительности действия стрессора и потенциальных возможностей защитных сил организма.

Биологическое значение адаптационного синдрома заключается не только в том, что во второй, наиболее длительной его стадии повышается резистентность организма по отношению к фактору, вызвавшему состояние стресса, но и в том, что при не очень сильном и длительном стрессе может создаваться или повышаться неспецифическая резистентность организма к различным другим факторам. Она проявляется в повышенной выживаемости после воздействия летальных агентов или же в уменьшении воспаления, предупреждении гиперергических реакций, поражении сердца, почек и других органов, возникающих под влиянием патогенных факторов. Например, кровопусканием (стрессор) можно ослабить воспаление, вызванное внутрикожным введением формалина. Мышечное напряжение или травма защищает животное от некроза в миокарде, вызываемого внутривенной инъекцией протеолитических ферментов. Кортикотропин и кортикостероиды играют в формировании неспецифической резистентности ведущую роль, поэтому их называют адаптивными гормонами (см. рис. 24.8). Систематическое воздействие на организм слабых и умеренных раздражителей (например, холодный душ, физические упражнения) поддерживает готовность эндокринной системы к адаптивным реакциям.

Недостаточность адаптации или ее отклонения в противоположную сторону являются, по Селье, причиной развития *болезней адаптации*. Экспериментальное подтверждение этого положения состоит в возникновении гипертензии, нефросклероза, гиалиноза органов, усилении воспалительных реакций после введения больших доз дезоксикортикостерона, который обладает провоспалительными свойствами. Введение животным гликокортикоидов (противовоспалительные гормоны) тормозит воспаление, но в то же время подавляет иммунные реакции, вызывает язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки, создает условия для возникновения некроза миокарда. Недостаточность секреции гликокортикоидов способствует гиперергическому течению иммунных процессов, снижает устойчивость к болезнетворным воздействиям. К болезням адаптации Селье относит ревматизм,

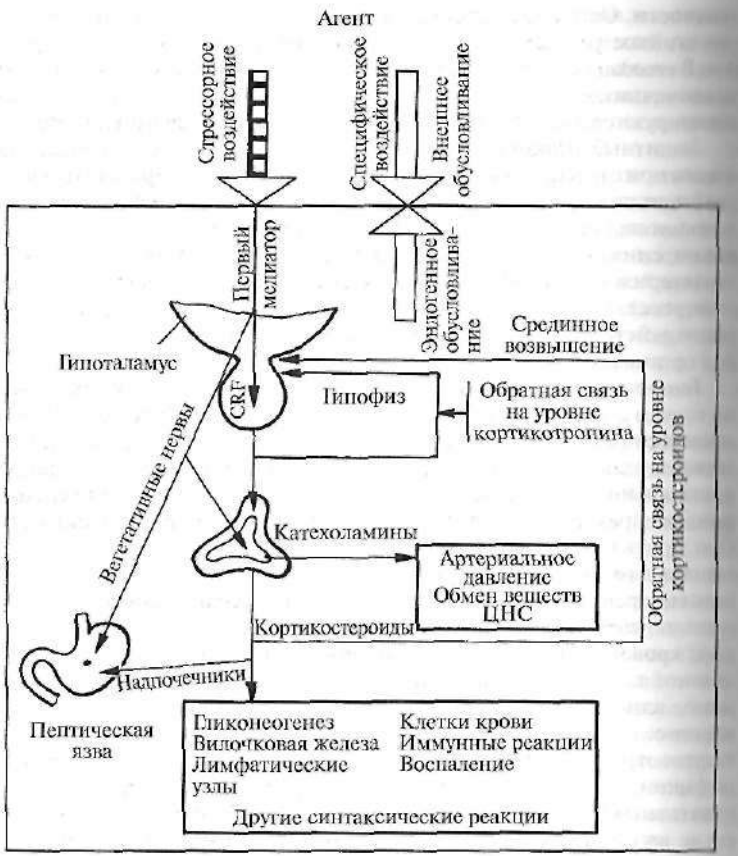


Рис. 24.8. Основные пути реализации ответа на стрессорный агент. CRF – кортиколиберин.

бронхиальную астму, некоторые болезни почек, сердца и сосудов, ряд кожных и других заболеваний. В их возникновении большое значение придается кондициональным (обусловливающим) факторам. Этими факторами могут быть переохлаждение, перегревание, физическое переутомление, отягощенная наследственность, избыточное потребление поваренной соли. Совместное введение кортикостероидов и натрия хлорида создает фон, на котором различные раздражители вызывают некротические изменения в сердечной мышце.

Теория Г.Селье возникла на основе изучения эндокринных механизмов приспособительных реакций организма. Между тем еще раньше трудами У.Кеннона, Л.А.Орбели и их учеников было создано учение об адаптационно-трофической роли симпатической части вегетативной нервной системы

в защитно-компенсаторных реакциях. Некоторые проявления стресса (появление язв) наблюдаются у гипофизэктомированных животных. Следовательно, невозможно сводить все разнообразие этих проявлений к одной только гормональной перестройке. Стресс является сложной нервно-гуморальной реакцией, в развитии которой принимают участие нервная система и эндокринные железы. Вместе с тем следует подчеркнуть, что теория Г.Селье оказала и продолжает оказывать большое влияние на развитие медицины. Она дала теоретическое обоснование кортикостероидной терапии. На основе этой теории разработан новый подход к проблеме старения, получила объяснение неспецифическая терапия (кровопускание, аутогемотерапия, иглоукалывание). Основные положения этой теории успешно разрабатываются и в настоящее время.

Глава XXV. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Расстройство деятельности нервной системы может возникать в результате воздействия на организм разнообразных экзогенных и эндогенных факторов, влияющих на метаболизм, структуру и функцию нервных клеток.

Прежде всего необходимо отметить, что нервная система и особенно ее центральные отделы очень чувствительны к гипоксии. Мозг потребляет около 20% всего кислорода, поступающего в организм. При внезапном прекращении подачи кислорода мозгу (вдыхание бескислородных газовых смесей, нарушение мозгового кровообращения) у человека через 6–7 с наступает потеря сознания, а через 15 с прекращается нормальная биоэлектрическая активность мозга. Полное восстановление функций мозга возможно в тех случаях, когда остановка кровообращения не превышает 5–6 мин. Если ишемия мозга продолжается дольше, память и интеллект необратимо нарушаются. Следует отметить, что различные отделы центральной нервной системы обладают неодинаковой чувствительностью к кислородному голоданию. Филогенетически старые структуры являются более устойчивыми к гипоксии. Так, нейроны мозгового ствола, входящие в состав дыхательного и сосудодвигательного центров, способны переносить аноксию длительностью до 30 мин.

Патогенное воздействие на нервную систему могут оказать такие физические факторы, как ионизирующая радиация, электрический ток, шум, вибрация, электромагнитное поле, механическая травма, высокая и низкая температура. При повышении температуры тела (перегревание, лихорадка) повышается обмен веществ, усиливаются процессы возбуждения в нервной системе с последующим развитием запредельного торможения и истощением энергетических ресурсов в нервных клетках. При охлаждении (общем или местном) снижаются скорость обменных процессов в нейронах, их способность генерировать потенциал действия и проводить его по нервным отросткам.

Функция нервной системы может нарушаться при действии *различных токсических веществ естественного или искусственного* происхождения. Выделяют большую группу так называемых нейротропных ядов, которые могут избирательно нарушать биоэнергетические процессы в нервных клетках, образование, транспорт, выделение и метаболизм нейромедиаторов, влиять на проницаемость ионных каналов в нейронах.

Расстройством деятельности нервной системы, прежде всего ее центрального отдела, могут сопровождаться нарушения обмена веществ в организме.

Головной мозг очень чувствителен к гипогликемии. Практически весь кислород, потребляемый головным мозгом, идет на окисление глюкозы. При резком снижении уровня глюкозы в крови происходит нарушение биотоков мозга и может наступить потеря сознания. Длительная гипогликемия вызывает необратимые повреждения коры большого мозга. При сильно выраженной гипогликемии нарушаются и функции, регулируемые стволовыми механизмами. Расстройства деятельности нервной системы наблюдаются при изменении содержания в крови электролитов и ионов водорода.

Голодание, в частности витаминное, нередко приводит к нарушению нервной деятельности. Особенно важны в этом отношении витамины группы В.

К глубоким нарушениям функций нервной системы, особенно ее высших отделов, может привести патология эндокринных желез.

Несомненно влияние старения на строение и функции нервной системы. Механизм этого влияния еще не совсем изучен, но результатом его является обеднение клетками всех узлов периферической нервной системы и головного мозга, включая кору.

Существует общепринятая точка зрения, что, начиная примерно с 25 лет, у человека ежедневно отмирает определенное количество нейронов, причем по мере старения темп гибели нервных клеток возрастает. Однако в последние годы появились данные о том, что с возрастом имеет место не гибель нейронов, а лишь их атрофия, что ведет к уменьшению массы мозга. При этом в разных зонах мозга уменьшение массы нейронов идет с различной скоростью и начинается в разное время.

Функции нервной системы могут нарушаться рефлекторно под влиянием сильных или необычных воздействий на наружные и внутренние рецепторы.

Среди причин, вызывающих нарушение функций нервной системы, важное место занимают социальные факторы. Человек обладает второй сигнальной системой. С помощью образов, символов и понятий в его воображении строится модель окружающего его мира. Вторая сигнальная система тесно связана с социальной жизнью человека, является результатом взаимоотношений индивидуума с общественной средой. Влияние этой среды, которое осуществляется главным образом путем словесной сигнализации, на человеческую психику, интеллект, эмоциональное состояние, огромно. 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 высокого эмоционального и умственного напряжения. Длительно существующие или часто возникающие конфликтные ситуации, которые связаны

как с особенностями личности индивидуума, так и с характером его социального окружения и с устройством общества в целом, с условиями труда, быта, могут приводить к чрезмерному возбуждению эмоциональных центров и нарушению высшей нервной деятельности человека, развитию невротических состояний, психических заболеваний и связанных с ними разнообразных психосоматических расстройств. Особенно велика в этом отношении роль слова, внушения (в том числе самовнушения), которые существенно влияют на течение физиологических процессов в нервной системе и которые могут оказывать как патогенное, так и благотворное, лечебное действие.

Патология нервной системы может быть наследственной. Это выражается недоразвитием отдельных структур нервной системы и нарушением метаболизма в различных группах нейронов. Иногда поражения нервной системы при наследственных болезнях могут иметь вторичный характер. Примером является фенилкетонурия, при которой первичным является нарушение обмена фенилаланина, а нервная система поражается вследствие интоксикации продуктами нарушенного обмена этой аминокислоты.

Нарушения деятельности нервной системы возможны в результате развития типических патологических процессов – воспаления, опухоли, местных нарушений кровообращения.

Опухоль оказывает раздражающее действие на тот или иной нервный центр, вызывая его чрезмерное возбуждение. По мере же роста опухоли развивается атрофия нервных клеток и волокон, что приводит к выключению их функций. Кроме того, увеличение массы опухоли сопровождается повышением внутричерепного давления, уменьшением кровенаполнения головного мозга и его ишемией.

Воспаление довольно часто является причиной нарушения функций нервной системы. Воспаление периферических нервных проводников сопровождается нарушениями чувствительности, движения или деятельности внутренних органов. Воспаление, возникшее в центральной нервной системе, чаще всего локализуется в мозговых оболочках и приводит к нарушению продукции и оттока цереброспинальной жидкости, повышению внутричерепного давления, нарушению мозгового кровообращения. Воспаление может захватывать и вещество мозга (*энцефалит*). В патогенезе энцефалита существенную роль играет аутоаллергическая реакция, поскольку у организма отсутствует иммунологическая толерантность к собственной нервной ткани.

Что касается *патогенеза* нарушений деятельности нервной системы, то надо отметить, что достаточно хорошо изучены лишь механизмы нарушений функций нейронов. Такими универсальными механизмами являются утрата нервной клеткой способности поддерживать определенную величину мембранного потенциала, генерировать потенциалы действия и проводить их по отросткам, передавать возбуждение с одной нервной клетки на другую. Более подробно эти механизмы будут рассмотрены ниже.

Интегративные и аналитические способности нервной системы во многом определяются множественными контактами нервных клеток друг с другом. Известно, что в некоторых отделах мозга на одном нейроне может формироваться до $2 \cdot 10^5$ контактов с другими нервными клетками. Уменьшение количества межнейрональных контактов в процессе развития ряда патологических процессов, *вероятно, также является одним из существенных механизмов* нарушения функций нервной системы.

Важным звеном в патогенезе многих расстройств деятельности нервной системы может быть нарушение образования, выделения и распада медиаторов. Кроме того, в настоящее время имеются многочисленные данные о том, что деятельность нервной системы *и особенно ее высших отделов во многом определяется веществами* пептидной природы (нейропептидами), которые вырабатываются как нервными, так и другими клетками и могут выполнять медиаторные и немедиаторные функции. Наиболее изучены опиатные системы мозга, работа которых регулируется эндорфинами и энкефалинами. Однако в мозге человека и животных обнаружены десятки *других олигопептидов, введение которых в желудочки мозга или* непосредственно в нервные центры может вызвать различные эмоциональные состояния и поведенческие реакции, влиять на выработку условных рефлексов, способность к запоминанию, обучению и т.д. Вероятно, в патогенезе нарушений функций нервной системы могут *иметь значение недостаточное или избыточное образование нейропептидов, изменение чувствительности к ним нервных клеток.* В частности, на модели эпилепсии было показано, что в головном мозге больных животных вырабатываются пептиды, которые могут оказывать эпилептогенное влияние на других животных. С другой стороны, были выделены вещества, способные подавлять эпилептическую активность мозга.

Говоря об общих закономерностях нарушений деятельности нервной системы, следует сказать, что в патогенезе функциональных нарушений ее центральных отделов может иметь значение появление в нервных центрах группы нейронов, которые работают с той или иной степенью автономности и продуцируют избыточное возбуждение. Такие нейроны обозначают как генератор патологически усиленного возбуждения (Г.Н.Крыжановский). В норме активность 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 высшей нервной деятельности.

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 протекающими в нем обменными процессами. Одним из назначений метаболизма в нейроне является создание асимметричного распределения ионов на поверхности и внутри клетки, что определяет потенциал покоя и потенциал действия. Обменные процессы поставляют энергию натриевому насосу, активно преодолевающему электрохимический градиент Na^+ на мембране.

Из этого следует, что все вещества и процессы, которые нарушают метаболизм и ведут к уменьшению выработки энергии в нервной клетке (гипоксемия, отравление цианидами, динитрофенолом, азидами и др.), резко угнетают возбудимость нейронов.

Функция нейрона нарушается и при изменении содержания одно- и двухвалентных ионов в окружающей среде. В частности, нервная клетка полностью утрачивает способность к возбуждению, если поместить ее в среду, лишенную Na^+. Большое влияние на величину мембранного потенциала нейрона оказывает также K^+ и Ca^{2+}. Мембранный потенциал, определяемый степенью проницаемости для Na^+, K^+ и Cl^- и их концентрацией, может поддерживаться только в том случае, если мембрана стабилизирована кальцием. Как правило, повышение Ca^{2+} в среде, где находятся нервные клетки, ведет к их гиперполяризации, а его частичное или полное удаление – к деполяризации.

Нарушение функции нервных волокон, т.е. способности проводить возбуждение, может наблюдаться при развитии дистрофических изменений в миелиновой оболочке (например, при дефиците тиамина или цианокобаламина), при сдавлении нерва, его охлаждении, при развитии воспаления, гипоксии, действии некоторых ядов и токсинов микроорганизмов.

Как известно, возбудимость нервной ткани характеризуется кривой сила – длительность, отражающей зависимость пороговой силы раздражающего тока от его длительности. В случае повреждения нервной клетки или дегенерации нерва кривая сила – длительность значительно изменяется, в частности увеличивается *хронаксия* (рис. 25.1).

Под влиянием различных патогенных факторов в нерве может развиться особое состояние, которое Н.Е.Введенский назвал пара-

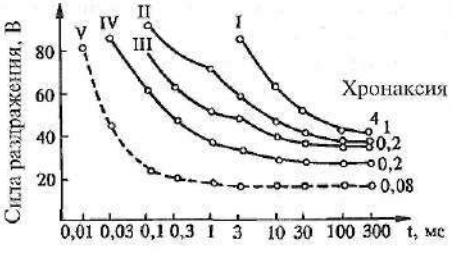


Рис. 25.1. Кривая «сила – длительность» в различные периоды после перерезки двигательного нерва.
I – сразу после перерезки; II – через 16 нед.; III – через 20 нед.; IV – через 24 нед.; V – в норме (по С.Оксу, 1969).

биозом. В зависимости от степени повреждения нервных волокон различают несколько фаз парабиоза. При изучении явлений парабиоза в двигательном нерве на нервно-мышечном препарате видно, что при небольшой степени повреждения нерва наступает такой момент, когда на сильное или слабое раздражение мышца отвечает одинаковыми по силе тетаническими сокращениями. Это *уравнительная фаза.* По мере углубления альтерации нерва возникает *парадоксальная фаза,* т.е. в ответ на сильное раздражение нерва мышца отвечает слабыми сокращениями, в то время как умеренные по силе раздражения вызывают более энергичный ответ со стороны мышцы. Наконец, в последней фазе парабиоза — *фазе торможения*, никакие раздражения нерва не способны вызвать мышечное сокращение.

Если нерв поврежден настолько, что утрачивается его связь с телом нейрона, он подвергается дегенерации. Основным механизмом, ведущим к дегенерации нервного волокна, является прекращение аксоплазматического тока и транспорта веществ аксоплазмой. Процесс дегенерации, подробно описанный Уоллером, заключается в том, что уже через сутки после травмы нерва миелин начинает отходить 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 утрачивает возбудимость. В разных группах волокон потеря возбудимости наступает в различные сроки, что, по-видимому, зависит от запаса веществ в аксоне. В нервных окончаниях дегенерирующего нерва изменения наступают тем быстрее, чем ближе к окончанию перерезан нерв. Вскоре после перерезки нейролеммоциты начинают проявлять фагоцитарную активность по отношению к нервным окончаниям: их отростки проникают в синаптическую щель, постепенно отделяя терминали от постсинаптической мембраны и фагоцитируя их.

После травмы нерва наступают изменения и в проксимальном отделе нейрона (первичное раздражение), степень и выраженность которых зависят от вида и интенсивности повреждения, его отдаленности от тела нейроцита, типа и возраста нейрона. При ранении периферического нерва изменения в проксимальном отделе нейрона, как правило, минимальны, и в дальнейшем нерв регенерирует. Наоборот, в центральной нервной системе нервное волокно дегенерирует ретроградно на значительном протяжении и нередко нейрон погибает.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ СИНАПСОВ

Синапсы — это специализированные контакты, через которые осуществляется передача возбуждающих или тормозящих влияний с нейрона на нейрон или другую клетку (например, мышечную). У млекопитающих существуют главным образом синапсы с химическим типом передачи, при котором активность от одной клетки к другой передается с помощью медиаторов. Все

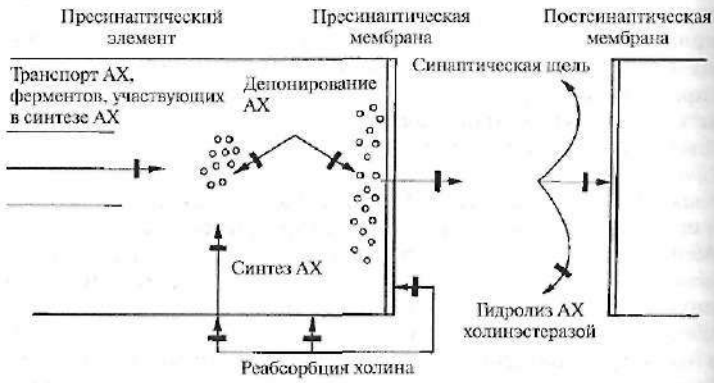


Рис. 25.2. Холинергический синапс.

Ацетилхолин (АХ) синтезируется в цитоплазме клетки, затем концентрируется в нервном окончании и хранится в пресинаптических пузырьках. Под влиянием потенциала действия пузырьки вблизи пресинаптической мембраны опорожняются, и медиатор выходит в синаптическую щель.

После взаимодействия с холинорецептором АХ разрушается холинэстеразой. Холин реабсорбируется нервным окончанием и участвует в синтезе АХ. На рисунке отмечены возможные нарушения этих процессов в синапсе.

синапсы делятся на возбуждающие и тормозящие. Основные структурные компоненты синапса и процессы, происходящие в нем, показаны на рисунке 25.2, где схематично представлен холинергический синапс.

Нарушение синтеза медиатора. Синтез медиатора может быть нарушен в результате снижения активности ферментов, участвующих в его образовании. Например, синтез одного из медиаторов торможения – γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) – может быть угнетен при действии семикарбазида, блокирующего фермент, катализирующий превращение глутаминовой кислоты в ГАМК. Нарушается синтез ГАМК и при недостатке в пище пиридоксина, являющегося кофактором этого фермента. В этих случаях в центральной нервной системе страдают процессы торможения.

Процесс образования медиаторов связан с затратой энергии, которая поставляется митохондриями, присутствующими в большом количестве в нейроне и нервных окончаниях. Поэтому нарушение этого процесса может быть вызвано блокадой метаболических процессов в митохондриях и снижением содержания макроэргов в нейроне вследствие гипоксии, действия ядов и др.

Нарушение транспорта медиатора. Медиатор может синтезироваться как в теле нервной клетки, так и непосредственно в нервном окончании. Образующийся в нервной клетке медиатор транспортируется по аксону в пресинаптическую часть. В механизме транспорта большую роль играют цитоплазматические микротрубочки,

построенные из особого белка тубулина, близкого по своим свойствам к сократительному белку актину. По микротрубочкам к нервному окончанию проходят медиаторы, ферменты, участвующие в обмене медиаторов, и т.д. Микротрубочки легко распадаются под воздействием анестетиков, повышенной температуры, протеолитических ферментов, веществ типа колхицина и др., что может приводить к уменьшению количества медиатора в пресинаптических элементах. Например, гемохолин блокирует транспорт ацетилхолина в нервные окончания и тем самым нарушает передачу нервных влияний в холинергических синапсах.

Нарушение депонирования медиатора в нервных окончаниях. Медиаторы хранятся в пресинаптических пузырьках, в которых находится смесь молекул медиатора, АТФ и специфических белков. Предполагают, что пузырьки формируются в цитоплазме нейроцита, а затем транспортируются по аксону к синапсу. Некоторые вещества могут нарушать процесс депонирования медиатора. Так, например, резерпин препятствует накоплению в пресинаптических пузырьках норадреналина и серотонина.

Нарушение секреции медиатора в синаптическую щель. Процесс выхода медиатора в синаптическую щель может нарушаться под действием некоторых фармакологических препаратов и токсинов, в частности столбнячного токсина, препятствующего выходу медиатора торможения глицина. Ботулинический токсин блокирует выброс ацетилхолина. По-видимому, в механизме секреции медиатора имеет значение сократительный белок тубулин, входящий в состав пресинаптической мембраны. Блокада этого белка колхицином угнетает выделение ацетилхолина. Кроме того, на секрецию медиатора нервным окончанием оказывают влияние ионы кальция и магния, простагландины.

Нарушение взаимодействия медиатора с рецептором. Имеется большое количество веществ, влияющих на связь медиаторов со специфическими рецепторными белками, расположенными на постсинаптической мембране. Главным образом это вещества, обладающие конкурентным типом действия, т.е. легко вступающие в связь с рецептором. В их числе можно назвать тубокурарин, блокирующий Н-холинорецепторы, стрихнин, блокирующий рецепторы, чувствительные к глицину, и др. Эти вещества блокируют действие медиатора на эффекторную клетку.

Нарушение удаления медиатора из синаптической щели. Для того чтобы синапс функционировал нормально, медиатор после его взаимодействия с рецептором должен удаляться из синаптической щели. Существует два механизма удаления: 1) разрушение медиаторов ферментами, локализованными на постсинаптической мембране; 2) обратный захват медиаторов нервным окончанием. Ацетилхолин, например, разрушается в синаптической щели холинэстеразой. Продукт расщепления (холин) снова захватывается пресинаптическим пузырьком и используется для синтеза ацетилхолина. Нарушение

этого процесса может быть вызвано инактивацией холинэстеразы, например, с помощью фосфорорганических соединений. При этом ацетилхолин на длительное время связывается с большим количеством холинорецепторов, оказывая сначала возбуждающее, а затем угнетающее действие.

В адренергических синапсах прекращение действия медиатора происходит главным образом за счет обратного захвата его симпатическим нервным окончанием. При воздействии токсических веществ может нарушаться транспорт медиатора из синаптической щели в пресинаптические пузырьки.

НАРУШЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Все виды чувствительности от кожи, мышц, суставов и сухожилий (соместезия) передаются в центральную нервную систему через три нейрона. *Первый нейрон* находится в спинномозговых узлах, *второй* – в задних рогах спинного мозга (болевая и температурная чувствительность) или в тонком и клиновидном ядрах продолговатого мозга (глубокая и тактильная чувствительность). *Третий нейрон* находится в таламусе. От него аксоны поднимаются *к чувствительным зонам коры большого мозга.*

Патологические процессы и связанные с ними нарушения чувствительности могут локализоваться на любом участке сенсорного пути. При повреждении периферических нервов (перерезка, воспаление, авитаминоз) в соответствующей зоне нарушаются все виды чувствительности. Потеря чувствительности называется *анестезией*, понижение – *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.

Существует две центростремительные системы чувствительности. Одна из них называется лемнисковой и содержит нервные волокна большого диаметра, которые проводят импульсы от проприорецепторов мышц, сухожилий, суставов и частично от кожных рецепторов прикосновения и давления (тактильных рецепторов). Волокна этой системы входят в спинной мозг и идут 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, нейроны которых передают полученную информацию в соматосенсорную зону коры большого мозга.

Вторая восходящая система – это спиноталамический (передний и боковой) путь, несущий болевую, температурную и частично тактильную чувствительность. Волокна его идут вверх в составе передних

и боковых канатиков спинного мозга и оканчиваются в клетках ядер таламуса (*антеролатеральная система*).

Весьма характерные изменения чувствительности наблюдаются при перерезке правой или левой половины спинного мозга (*синдром Броун-Секара*): на стороне перерезки ниже ее исчезает глубокая чувствительность, в то время как температурная и болевая исчезают на противоположной стороне, поскольку проводящие пути, относящиеся к антеролатеральной системе, перекрещиваются в спинном мозге. Тактильная чувствительность частично нарушена с обеих сторон.

Нарушение лемнисковой системы возможно при повреждении периферических нервов (толстых миелиновых волокон), а также при различных патологических процессах в спинном мозге (нарушение кровообращения, травма, воспаление). Изолированное поражение задних канатиков спинного мозга встречается редко, но наряду с другими проводящими путями они могут быть повреждены опухолью или во время травмы.

Нарушение проводимости в волокнах медиальной петли вызывает различные нарушения чувствительности, выраженность которых зависит от степени повреждения системы. При этом может теряться способность определять скорость и направление движения конечностей. Значительно нарушается чувство раздельного восприятия прикосновений одновременно в двух местах, а также способность ощущать вибрацию и оценивать тяжесть поднимаемого груза. Испытуемый не может на ощупь определить форму предметов и идентифицировать буквы и числа, если написать их на коже: он ощущает только механическое прикосновение и не может точно судить о месте и силе тактильного ощущения. Ощущение боли и температурная чувствительность при этом сохраняются.

Повреждение постцентральной извилины коры большого мозга. У обезьян удаление постцентральной извилины вызывает расстройство чувствительности на противоположной стороне тела. В известной степени о характере этих расстройств можно судить исходя из того, что нам известно о функциях лемнисковой системы и что такая операция вызывает лемнисковую денервацию на противоположной стороне, на которой, однако, сохраняются элементы антеролатеральной системы. Расстройство при этом заключается, очевидно, в том, что утрачивается мышечно-суставная чувствительность. Животное часто прекращает движение, оставаясь в неудобной позе в течение длительного времени. В то же время тактильная, болевая и температурная чувствительность на этой стороне сохраняются, хотя порог их может повышаться.

У человека изолированное поражение постцентральной извилины бывает очень редко. Например, хирурги иногда удаляют часть этой извилины для лечения эпилепсии коркового происхождения. В этом случае возникают уже описанные расстройства: утрачивается ощущение положения конечностей в пространстве, способность на ощупь определять форму предметов, их размеры, массу, характер

поверхности (гладкая, шероховатая и т.д.), теряется дискриминационная чувствительность.

БОЛЬ

В понятие боли входят, во-первых, своеобразное ощущение и, во-вторых, реакция на болевое ощущение, которая характеризуется определенной эмоциональной окраской, рефлекторными изменениями функций внутренних органов, двигательными безусловными рефлексами и волевыми усилиями, направленными на избавление от болевого фактора. Эта реакция по своему характеру близка чувству страдания, которое испытывает человек при существовании угрозы для его жизни, и чрезвычайно индивидуальна, так как зависит от влияния факторов, среди которых основное значение имеют следующие: место, степень повреждения тканей, конституциональные особенности нервной системы, воспитание, эмоциональное состояние в момент нанесения болевого раздражения.

Наблюдения показывают, что при действии повреждающего фактора человек может ощущать две разновидности боли. Если, например, горячим угольком спички коснуться кожи, то сначала возникает ощущение, подобное уколу, – *«первая»* боль. Эта боль четко локализована и быстро стихает. Затем, спустя небольшой промежуток времени, появляется диффузная жгучая *«вторая»* боль, которая может длиться довольно долго. Такой двойственный характер боли наблюдается при повреждении кожи и слизистой оболочки некоторых органов.

Значительное место в симптоматике различных болезней занимает *висцеральная боль*, т.е. локализующаяся во внутренних органах. Эта боль с трудом поддается четкой локализации, носит разлитой характер, сопровождается тягостными переживаниями, угнетением, подавленностью, изменением деятельности вегетативной нервной системы. Висцеральная боль очень сходна со «второй» болью.

Исследования, проведенные в основном на людях во время оперативных вмешательств, показали, что не все анатомические образования могут быть источником болевых ощущений. Органы брюшной полости нечувствительны к обычным хирургическим воздействиям (разрез, сшивание), болезненны только брыжейка и париетальная брюшина. Но все внутренние органы с неисчерченной мышечной тканью болезненно реагируют на растяжение, спазм или судорожное сокращение.

Очень чувствительны к боли артерии. Сужение артерий или их внезапное расширение вызывает острую боль.

Ткань легких и висцеральная плевра нечувствительны к болевому раздражению, однако очень чувствительной в этом отношении является париетальная плевра.

Результаты операций на людях и животных показали, что сердечная мышца, по-видимому, нечувствительна к механической травме (укол, разрез). Если же у животного потянуть одну из венечных артерий, возникает болевая реакция. Очень чувствительна к боли сердечная сумка.

Сложным и пока еще не решенным является вопрос о том, какие нервные образования принимают участие в рецепции, проведении и восприятии боли. По этому вопросу существует две принципиально различные точки зрения. Согласно одной из них, боль не является специфическим, особым чувством и не существует специальных нервных приборов, воспринимающих только болевое раздражение. Любое ощущение, основанное на раздражении тех или иных рецепторов (температурных, тактильных и др.), может перейти в боль, если сила раздражения достаточно велика и превзошла известный предел. С этой точки зрения болевое ощущение отличается от других только количественно – ощущения давления, тепла могут сделаться болевыми, если вызвавший их раздражитель обладает чрезмерной силой (*теория интенсивности*).

Согласно другой точке зрения, которая в настоящее время получила широкое распространение (*теория специфичности*), существуют специальные болевые рецепторы, специальные афферентные пути, передающие болевое раздражение, и специальные структуры в головном мозге, которые перерабатывают болевую информацию.

Исследования показывают, что рецепторы кожи и видимых слизистых, реагирующие на болевые стимулы, принадлежат к двум типам чувствительных волокон антеролатеральной системы – тонким миелиновым Аδ-волокнам со скоростью проведения возбуждения 5–50 м/с и немиелиновым С-волокнам со скоростью проведения 0,6–2 м/с. Активность в тонких миелиновых Аδ-волокнах вызывает у человека *ощущение острой колющей боли*, тогда как возбуждение медленно проводящих С-волокон вызывает *ощущение жжения*.

Вопрос о механизмах активации болевых рецепторов пока еще окончательно не выяснен. Есть предположение, что сама по себе сильная деформация свободных нервных окончаний (вызванная, например, сжатием или растяжением ткани), служит адекватным стимулом для рецепторов боли, влияет на проницаемость клеточной мембраны в них и приводит к возникновению потенциала действия.

В соответствии с другой гипотезой, свободные нервные окончания, относящиеся к Аδ- или С-волокнам, содержат одно или несколько специфических веществ, которые выделяются под действием механических, термических и других факторов, взаимодействуют с рецепторами наружной поверхности мембраны нервных окончаний и вызывают их возбуждение. В дальнейшем эти вещества разрушаются соответствующими ферментами, окружающими нервные окончания, и ощущение боли исчезает. *В качестве активаторов ноцицептивных рецепторов предложены гистамин, серотонин, брадикинин, соматостатин, субстанция Р, простагландины, ионы* K^+. Однако следует сказать, что не все из названных веществ обнаруживаются в нервных окончаниях. В то же время известно, что многие из них образуются в тканях при повреждении клеток и развитии воспаления, и с их накоплением связывают возникновение боли.

Полагают также, что образование эндогенных биологически активных веществ в небольших (подпороговых) количествах снижает

порог реакции болевых рецепторов на адекватные стимулы (механические, термические и др.), что является физиологической основой для состояния повышенной болевой чувствительности (гипералгезии, гиперпатии), которое сопровождает некоторые патологические процессы. В механизмах активации болевых рецепторов может иметь значение и повышение концентрации ионов H^+.

Вопрос о том, какие центральные механизмы участвуют в формировании болевого ощущения и сложных реакций организма в ответ на болевую стимуляцию, не является окончательно выясненным и продолжает изучаться. Из современных теорий боли наиболее разработанной и признанной является *теория «входных ворот»*, предложенная Р.Мелзаком и П.Уоллом.

Одно из основных положений этой теории заключается в том, что передача нервных импульсов от афферентных волокон к нейронам спинного мозга, передающим сигналы в головной мозг, регулируется «спинальным воротным механизмом» – системой нейронов желатинозной субстанции (рис. 25.3). Предполагается, что боль возникает при большой частоте разрядов в нейронах Т. На телах этих нейронов оканчиваются терминали как толстых миелинизированных волокон (М), относящихся к лемнисковой системе, так и тонких волокон (А) антеролатеральной системы. Кроме того, коллатерали и толстых, и тонких волокон образуют синаптические связи с нейронами желатинозной субстанции (SG). Отростки нейронов SG, в свою очередь, образуют аксоаксонные синапсы на терминалях как толстых, так и тонких волокон М и А и способны тормозить передачу импульсов с обоих видов волокон на нейроны Т. Сами же нейроны SG возбуждаются импульсами, поступающими по

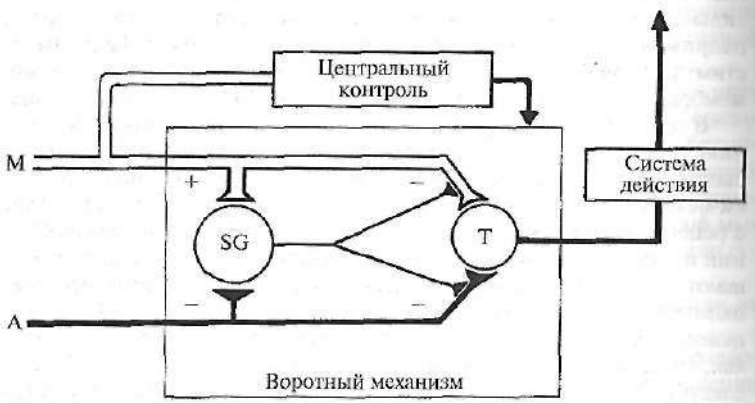


Рис. 25.3. Функционирование «воротного механизма» в спинном мозге (по Ю.П.Лиманскому, 1986).

SG – нейрон студенистого вещества; Т – релейный нейрон задних рогов спинного мозга; М – толстые миелиновые волокна лемнисковой системы; А – тонкие волокна антеролатеральной системы.

волокнам лемнисковой системы, и тормозятся при активации тонких волокон (на рисунке возбуждающее влияние показано знаком «+», а тормозящее – знаком «–»). Таким образом, нейроны SG могут играть роль ворот, открывающих или закрывающих путь импульсам, возбуждающим нейроны Т. Воротный механизм ограничивает передачу нервных импульсов к нейронам Т при высокой интенсивности импульсации по афферентным волокнам лемнисковой системы (закрывает ворота) и, наоборот, облегчает прохождение нервных импульсов к нейронам Т в случаях, когда возрастает афферентный поток по тонким волокнам (открывает ворота).

Когда возбуждение нейронов Т превышает критический уровень, их импульсация приводит к возбуждению системы действия. В эту систему входят те нервные структуры, которые обеспечивают соответствующие формы поведения при действии болевого раздражителя, двигательные, вегетативные и эндокринные реакции и где формируются ощущения, характерные для боли.

Функция спинального воротного механизма находится под контролем различных отделов головного мозга, чьи влияния передаются нейронам спинного мозга по волокнам нисходящих путей (подробнее см. ниже об антиноцицептивных системах мозга). Система центрального контроля боли активируется импульсами, поступающими по толстым волокнам лемнисковой системы.

Теория входных ворот позволяет объяснить природу фантомных болей и каузалгии. *Фантомная боль возникает у людей после ампутации* конечностей. В течение длительного времени больной может ощущать ампутированную конечность и сильную, подчас невыносимую боль в ней. При ампутации обычно перерезаются крупные нервные стволы с обилием толстых нервных волокон, прерываются каналы для поступления импульсации с периферии. Нейроны спинного мозга становятся менее управляемыми и могут давать вспышки на самые неожиданные стимулы. Каузалгия – жестокая, мучительная боль, наблюдающаяся при повреждении какого-либо крупного соматического нерва. Всякое, даже самое незначительное, воздействие на больную конечность вызывает резкое усиление боли. Каузалгия возникает чаще в случае неполной перерезки нерва, когда повреждается большая часть толстых миелиновых волокон. При этом увеличивается поток импульсов к нейронам задних рогов спинного мозга – «ворота открываются». Таким образом, и при фантомных болях, и при каузалгии в спинном мозге или выше появляется генератор патологически усиленного возбуждения, образование которого обусловлено растормаживанием группы нейронов в связи с нарушением внешнего аппарата контроля, который локализован в поврежденной структуре.

Следует еще отметить, что предложенная теория позволяет объяснить и тот давно известный в лечебной практике факт, что боль заметно стихает, если применять отвлекающие процедуры – согревание, растирание, холод, горчичники и т.д. Все эти приемы усиливают импульсацию в толстых миелиновых волокнах, что уменьшает возбуждение нейронов антеролатеральной системы.

При развитии в некоторых внутренних органах патологических процессов может возникать *отраженная боль*. Например, при заболеваниях сердца появляется боль в левой лопатке и в зоне иннервации локтевого нерва левой руки; при растяжении желчного пузыря боль локализуется между лопатками; при прохождении камня по мочеточнику боль из области поясницы иррадирует в паховую область. Отраженная боль объясняется тем, что повреждение внутренних органов вызывает возбуждение, которое по афферентным волокнам вегетативных нервов достигает тех же нейронов задних рогов спинного мозга, на которых оканчиваются афферентные волокна от кожи. Усиленная афферентная импульсация от внутренних органов понижает порог возбудимости нейронов таким образом, что раздражение соответствующего участка кожи воспринимается как боль.

Экспериментальные и клинические наблюдения указывают на то, что в формировании болевого ощущения и реакции организма на боль участвуют многие отделы центральной нервной системы.

Через спинной мозг реализуются моторные и симпатические рефлексы, там же происходит первичная обработка болевых сигналов.

Многообразные функции по переработке болевой информации выполняет ретикулярная формация. К этим функциям относятся подготовка и передача болевой информации в высшие соматические и вегетативные отделы головного мозга (таламус, гипоталамус, лимбическую систему, кору), облегчение защитных сегментарных рефлексов спинного мозга и ствола мозга, вовлечение в рефлекторный ответ на болевые стимулы вегетативной нервной системы, дыхательного и гемодинамического центров.

Зрительный бугор обеспечивает анализ качества болевого ощущения (его интенсивность, локализацию и др.).

Болевая информация активирует нейрогенные и нейрогормональные структуры гипоталамуса. Это сопровождается развитием комплекса вегетативных, эндокринных и эмоциональных реакций, направленных на перестройку всех систем организма в условиях действия болевых стимулов. Болевое раздражение, идущее с поверхностных покровов, а также от некоторых других органов при их травме, сопровождается общим возбуждением и симпатическими эффектами – усилением дыхания, повышением артериального давления, тахикардией, гипергликемией и т.д. Активируется гипофизарно-надпочечниковая система, наблюдаются все компоненты стресса. Чрезмерное болевое воздействие может привести к развитию шока. Боль, исходящая из внутренних органов и по своему характеру сходная 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 организма в ответ на болевую стимуляцию.

Мозжечок, пирамидная и экстрапирамидная системы осуществляют программирование двигательных компонентов поведенческих реакций при возникновении болевого ощущения.

При участии коры реализуются сознательные компоненты болевого поведения.

Антиноцицептивные (анальгетические) системы мозга. Экспериментальные исследования последних лет позволили выяснить, что в нервной системе имеются не только болевые центры, возбуждение которых ведет к формированию болевого ощущения, но и структуры, активизация которых способна изменить болевую реакцию у животных вплоть до ее полного исчезновения. Показано, например, что электрическая стимуляция или химическое раздражение некоторых зон центрального серого вещества, покрышки моста, миндалевидного тела, гиппокампа, ядер мозжечка, сетчатого образования среднего мозга вызывает отчетливую аналгезию. Общеизвестно также большое значение эмоциональной настроенности человека для развития ответной реакции на болевое воздействие: страх усиливает реакцию на боль, снижает порог болевой чувствительности, агрессивность и ярость, напротив, резко уменьшают реакцию на действие болевых факторов. Эти и другие наблюдения привели к формированию представления о том, что в организме есть *антиноцицептивные системы*, которые могут подавлять восприятие боли. Имеются доказательства того, что таких систем в мозге четыре: 1) нейронная опиатная; 2) гормональная опиатная; 3) нейронная неопиатная; 4) гормональная неопиатная.

Нейронная опиатная система локализована в среднем, продолговатом и спинном мозге. Найдено, что центральное серое вещество, ядра шва и ретикулярная формация содержат тела и окончания энкефалинергических нейронов. Часть из этих нейронов посылает свои аксоны к нейронам спинного мозга. В задних рогах спинного мозга также обнаружены энкефалинергические нейроны, которые распределяют свои окончания на нервных проводниках болевой чувствительности. Выделяющийся *энкефалин* тормозит передачу боли через синапсы к нейронам спинного мозга. Показано в эксперименте, что эта система активируется при болевой стимуляции животного.

Функция гормональной опиатной анальгезирующей системы заключается в том, что афферентная импульсация из спинного мозга достигает также гипоталамуса и гипофиза, вызывая выделение кортиколиберина, кортикотропина и β-липотропина, из которого образуется мощный анальгезирующий полипептид *β-эндорфин*. Последний, попав в кровеносное русло, тормозит активность нейронов болевой чувствительности в спинном мозге и таламусе и возбуждает тормозящие боль нейроны центрального серого вещества.

Нейронная неопиатная анальгетическая система представлена серотонинергическими, норадренергическими и дофаминергическими нейронами, которые образуют ядра в стволе мозга. Обнаружено,

что стимуляция важнейших моноаминергических структур ствола мозга (ядер шва, голубого пятна черной субстанции, центрального серого вещества) приводит к возникновению выраженной аналгезии. Все эти образования имеют прямой выход на нейроны болевой чувствительности спинного мозга, и выделяющиеся *серотонин* и *норадреналин* вызывают существенное угнетение болевых рефлекторных реакций.

Гормональную неопиатную анальгетическую систему связывают главным образом с функцией гипоталамуса и гипофиза и их гормоном вазопрессином. Известно, что у крыс с генетически нарушенным синтезом вазопрессина повышена чувствительность к болевым стимулам. Введение же *вазопрессина* в кровь или в полости желудочков мозга вызывает у животных глубокое и продолжительное состояние аналгезии. Кроме того, вазопрессинергические нейроны гипоталамуса посылают свои аксоны к различным структурам головного и спинного мозга, в том числе и к нейронам желатиновой субстанции, и могут влиять на функцию спинального воротного механизма и других анальгетических систем. Возможно также, что в гормональной неопиатной анальгетической системе участвуют и другие гормоны гипоталамо-гипофизарной системы. Имеются сведения о выраженном антиноцицептивном действии *соматостатина* и некоторых других пептидов.

Все анальгетические системы взаимодействуют друг с другом и позволяют организму управлять болевыми реакциями и подавлять отрицательные последствия, вызванные болевыми стимулами. При нарушении функции этих систем могут возникать различные болевые синдромы. С другой стороны, одним из эффективных путей борьбы с болью является разработка способов активации антиноцицептивных систем (акупунктура, внушение, применение фармакологических препаратов и др.).

Значение боли для организма. Боль так часто встречается в повседневной жизни людей, что вошла в их сознание как неизбежный спутник человеческого существования. Однако следует помнить о том, что это влияние является не физиологическим, а патологическим. Боль вызывается различными факторами, единственным общим свойством которых является способность повреждать ткани организма. Она относится к категории патологических процессов и как любой патологический процесс противоречива по своему содержанию. Боль имеет как защитно-приспособительное, так и патологическое значение. В зависимости от характера боли, причины, времени и места ее возникновения могут преобладать либо защитные, либо собственно патологические элементы. Значение защитных свойств боли поистине огромно для жизни человека и животных: они являются сигналом опасности, информируют о развитии патологического процесса. Однако, сыграв роль информатора, боль в дальнейшем сама становится компонентом патологического процесса, порой весьма грозным.

НАРУШЕНИЯ ДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Сокращения скелетных мышц, а также их тонус связаны с возбуждением α-мотонейронов, находящихся в спинном мозге. Сила сокращения мышцы и ее тонус зависят от количества возбужденных мотонейронов и частоты их разрядов. Мотонейроны возбуждаются прежде всего благодаря импульсации, поступающей к ним непосредственно от афферентных волокон чувствительных нейронов. Этот механизм лежит в основе всех спинальных рефлексов. Кроме того, функция мотонейронов регулируется многочисленными импульсами, поступающими к ним по проводящим путям спинного мозга от различных отделов мозгового ствола, мозжечка, базальных ядер и коры большого мозга, осуществляющих высший моторный контроль в организме. По всей видимости, эти регулирующие влияния воздействуют либо непосредственно на α-мотонейроны, повышая или понижая их возбудимость, либо опосредованно через систему Реншоу и фузиморную систему.

Система Реншоу представлена клетками, оказывающими тормозящее действие на мотонейроны. Активизируясь импульсами, поступающими прямо от α-мотонейронов, клетки Реншоу контролируют ритмичность их работы.

Фузиморная система представлена γ-мотонейронами, аксоны которых идут к мышечным веретенам. *Возбуждение γ-мотонейронов приводит к сокращению веретен, что сопровождается увеличением в них частоты импульсации, которая по афферентным волокнам достигает α-мотонейронов. Следствием этого является возбуждение α-мотонейронов и повышение* тонуса соответствующих мышц.

Двигательные расстройства возникают как при повреждении указанных отделов центральной нервной системы, так и при нарушении проведения импульсов по двигательным нервам и передачи импульсов с нерва на мышцу.

Наиболее распространенной формой двигательных нарушений являются *паралич* и *парез* – потеря или ослабление движений вследствие нарушения двигательной функции нервной системы. Паралич мышц одной половины тела называется гемиплегией, обоих верхних или нижних конечностей – параплегией, всех конечностей – тетраплегией. В зависимости от патогенеза паралича тонус пораженных мышц может быть либо утрачен (*вялый паралич*), либо повышен (*спастический паралич*). Кроме того, различают паралич *периферический* (*если он связан с повреждением периферического мотонейрона*) и *центральный* (*в результате поражения центральных двигательных нейронов*).

Двигательные расстройства, связанные с патологией концевой пластинки и моторных нервов. Нервно-мышечное соединение представляет собой холинергический синапс. В нем могут возникать все те патологические процессы, которые были рассмотрены в разделе «Нарушения функций синапсов».

Одним из наиболее известных примеров нарушения нервно-мышечной передачи в условиях патологии является миастения. Если больного миастенией попросить несколько раз подряд с силой сжать

руку в кулак, ему это удастся только в первый раз. Затем с каждым последующим движением сила в мышцах его рук стремительно уменьшается. Такая мышечная слабость наблюдается во многих скелетных мышцах больного, в том числе мимических, глазодвигательных, глотательных и др. Электромиографическое исследование показало, что при повторных движениях у таких больных нарушается нервно-мышечная передача. Введение антихолинэстеразных препаратов в известной степени устраняет это нарушение. Этиология заболевания неизвестна.

Для объяснения причин миастении были выдвинуты различные гипотезы. Одни исследователи предполагают, что в крови таких больных накапливаются курареподобные вещества, другие усматривают причину в избыточном накоплении холинэстеразы в области концевых пластинок, в нарушении синтеза или выделения ацетилхолина. Исследования последних лет показали, что у больных миастенией в сыворотке крови довольно часто обнаруживают антитела к ацетилхолиновым рецепторам. Блокада нервно-мышечного проведения может возникать за счет соединения антител с рецепторами. Удаление вилочковой железы в этих случаях приводит к улучшению состояния больных.

При поражении двигательных нервов в иннервируемых мышцах развивается паралич (периферического типа), исчезают все рефлексы, они атоничны (*вялый паралич*) и с течением времени атрофируются. В эксперименте такой тип двигательных расстройств обычно получают путем перерезки передних спинномозговых корешков или периферического нерва.

Особый случай представляет собой *рефлекторный паралич*, обусловленный тем, что при повреждении какого-либо чувствительного нерва импульсы, исходящие от него, могут оказывать тормозящее действие на мотонейроны соответствующей мышцы.

Двигательные расстройства, связанные с нарушением функций спинного мозга. Экспериментальное нарушение функции спинного мозга можно воспроизвести путем его перерезки, которая вызывает у позвоночных резкое уменьшение двигательной рефлекторной активности, связанной с нервными центрами, расположенными ниже места перерезки, — *спинальный шок*. Длительность и выраженность этого состояния у разных животных различны, но тем больше, чем выше стоит животное по своему развитию. У лягушки восстановление двигательных рефлексов наблюдается уже через 5 мин, у собаки и кошки частично через несколько часов, а для полного восстановления требуются недели. Наиболее выражены явления спинального шока у человека и обезьяны. Так, у обезьяны после перерезки спинного мозга коленный рефлекс отсутствует в течение суток и более, между тем как у кролика лишь 15 мин.

Картина шока зависит от уровня перерезки. Если мозговой ствол перерезан выше продолговатого мозга, дыхание сохраняется и артериальное давление почти не снижается. Перерезка ствола ниже

продолговатого мозга приводит к полной остановке дыхания и резкому снижению давления крови, потому что при этом жизненно важные центры полностью отделяются от исполнительных органов. Перерезка спинного мозга на уровне пятого шейного сегмента не нарушает дыхания. Это объясняется тем, что и дыхательный центр, и ядра, иннервирующие дыхательные мышцы, остаются выше перерезки и в то же время не теряют связи с ними, поддерживая ее посредством диафрагмальных нервов.

Спинальный шок не является простым следствием травмы, поскольку после восстановления рефлекторных функций повторная перерезка ниже предыдущей не вызывает шока. Существуют различные предположения относительно патогенеза спинального шока. Одни исследователи полагают, что шок возникает вследствие выпадения возбуждающего влияния со стороны высших нервных центров на активность нейронов спинного мозга. Согласно другому предположению, перерезка устраняет угнетающее влияние высших двигательных центров на спинальное торможение.

Спустя некоторое время после исчезновения явлений спинального шока рефлекторная деятельность оказывается резко усиленной. У человека с перерывом спинного мозга все спинальные рефлексы вследствие иррадиации возбуждения в спинном мозге теряют нормальную ограниченность и локализацию.

Двигательные расстройства при нарушении стволовой части головного мозга. Для изучения двигательных расстройств, связанных с нарушением функций различных структур головного мозга, осуществляющих высший двигательный контроль, чаще всего перерезают мозг на разных его уровнях.

После перерезки мозга между нижними и верхними холмиками покрышки среднего мозга наблюдается резкое повышение тонуса разгибательных мышц – *децеребрационная ригидность*. Чтобы согнуть конечность в суставе, нужно приложить значительное усилие. На определенной стадии сгибания сопротивление внезапно ослабевает – это реакция удлинения. Если после реакции удлинения несколько разогнуть конечность, сопротивление сгибанию восстанавливается – реакция укорочения. Механизм развития децеребрационной ригидности заключается в резком усилении импульсации мотонейронами. Повышение тонуса мышц имеет рефлекторное происхождение: при перерезке задних канатиков спинного мозга тонус мышц соответствующей конечности исчезает. У децеребрированного животного наряду с увеличением тонуса отмечается снижение фазических рефлексов на растяжение, о чем можно судить по усилению сухожильных рефлексов.

Патогенез децеребрационной ригидности сложен. В настоящее время известно, что и тонические, и фазические рефлексы регулируются сетчатым образованием. В сетчатом образовании существуют две различные по своей функции зоны. Одна из них, более обширная, простирается от гипоталамуса до продолговатого мозга. Раздражение

нейронов этой зоны оказывает облегчающее влияние на рефлексы спинного мозга, усиливает сокращения скелетных мышц, вызванные раздражением коры большого мозга. Вероятный механизм облегчения заключается в подавлении тормозящих импульсов клеток Реншоу. Вторая зона находится только в переднемедиальной части продолговатого мозга. Возбуждение нейронов этой зоны приводит к торможению спинномозговых рефлексов и снижению мышечного тонуса. Импульсы из этой зоны оказывают активирующее действие на клетки Реншоу и, кроме того, непосредственно снижают активность мотонейронов. Функция нейронов этой зоны поддерживается импульсацией от мозжечка, а также от коры большого мозга через экстрапирамидные пути. Естественно, у децеребрированного животного эти пути перерезаются и активность тормозящих нейронов сетчатого образования снижается, что приводит к преобладанию облегчающей зоны и резкому повышению тонуса мышц. Активность облегчающей зоны поддерживается афферентной импульсацией от чувствительных нейронов спинного и вестибулярных ядер продолговатого мозга. Эти ядра играют важную роль в поддержании мышечного тонуса, и при их разрушении у подопытного животного децеребрационная ригидность мышц на соответствующей стороне резко ослабевает.

Двигательные расстройства, связанные с нарушением функций мозжечка. Мозжечок является высокоорганизованным центром, оказывающим регулирующее влияние на функцию мышц. К нему стекается поток импульсов от рецепторов мышц, суставов, сухожилий и кожи, а также от органов зрения, слуха и равновесия. От ядер мозжечка нервные волокна идут к гипоталамусу, красному ядру среднего мозга, вестибулярным ядрам и сетчатому образованию мозгового ствола. По этим путям осуществляется влияние мозжечка на двигательные центры, начиная от коры большого мозга и кончая спинальными мотонейронами. Мозжечок корригирует двигательные реакции организма, обеспечивая их точность, что особенно ярко проявляется при произвольных движениях. Основная его функция состоит в согласовании фазических и тонических компонентов двигательного акта.

При поражении мозжечка у человека или удалении его у экспериментальных животных возникает ряд характерных двигательных нарушений. В первые дни после удаления мозжечка резко повышается тонус мышц, особенно разгибательных. Однако затем, как правило, тонус мышц резко ослабевает и развивается атония. Атония через длительный срок может смениться опять гипертонией. Таким образом, речь идет о нарушении мышечного тонуса у животных, лишенных мозжечка, что, по-видимому, связано с отсутствием регулирующего влияния его, в частности передней доли, на γ-мотонейроны спинного мозга.

У животных, лишенных мозжечка, мышцы не способны к слитному тетаническому сокращению. Это проявляется в постоянном

дрожании и качании туловища и конечностей животного (*астазия*). Механизм этого нарушения заключается в том, что при отсутствии мозжечка не затормаживаются проприоцептивные рефлексы и каждое мышечное сокращение, раздражая проприорецепторы, вызывает новый рефлекс.

У таких животных нарушается и координация движений (*атаксия*). Движения теряют плавность (*асинергия*), становятся шаткими, неловкими, слишком сильными, размашистыми, что свидетельствует о расстройстве взаимосвязи между силой, скоростью и направлением движения (*дисметрия*). Развитие атаксии и дисметрии связано с нарушением регулирующего влияния мозжечка на активность нейронов коры большого мозга. При этом меняется характер импульсов, которые кора посылает по кортикоспинальным путям, вследствие чего кортикальный механизм произвольных движений не может привести их объем в соответствие с требуемым. Одним из характерных симптомов нарушения функции мозжечка является замедленность произвольных движений вначале и резкое усиление их к концу.

При удалении клочково-узелковой доли мозжечка у обезьян нарушается равновесие. Спинальные рефлексы, рефлексы положения тела и произвольные движения при этом не нарушаются. В положении лежа у животного не обнаруживается никаких нарушений. Однако сидеть оно может только прислонившись к стене, а стоять вовсе не способно (*абазия*).

Наконец, для безмозжечкового животного характерно развитие *астении* (чрезвычайно легкой утомляемости).

Двигательные расстройства, связанные с нарушением функций пирамидной и экстрапирамидной систем. Как известно, по пирамидному пути импульсы поступают от крупных пирамидных клеток коры большого мозга к мотонейронам спинного мозга. В эксперименте для того чтобы освободить мотонейроны от влияний пирамидных клеток, производят одно- или двустороннюю перерезку пирамидных путей. Легче всего такая изолированная перерезка выполняется в стволе мозга на уровне трапециевидных тел. При этом, во-первых, у животного теряются или в значительной степени нарушаются постановочные и прыжковые рефлексы; во-вторых, нарушаются некоторые фазические движения (царапанье, удары лапой и т.д.). Односторонняя перерезка пирамидного пути у обезьян показывает, что животное очень редко и как бы неохотно пользуется конечностью, утратившей связь с пирамидной системой. Пораженная конечность пускается в ход лишь при сильном возбуждении и выполняет простые, стереотипные движения (ходьба, лазанье и т.д.). Нарушаются тонкие движения в пальцах, животное не может взять предмет. Снижается тонус мышц в пораженных конечностях. Нарушение фазических движений наряду с гипотонией мышц свидетельствует о понижении возбудимости спинальных мотонейронов. После двусторонней перерезки пирамидных путей для выполнения произвольных

движений может служить только экстрапирамидная система. Гипотония при этом наблюдается в мышцах как конечностей, так и туловища: голова качается, изменяется осанка, живот выпячивается. Через несколько недель двигательные реакции у обезьяны отчасти восстанавливаются, но все движения она выполняет очень неохотно.

Экстрапирамидные пути оканчиваются на базальных ядрах коры большого мозга (которые состоят из двух главных частей – полосатого тела и бледного шара), красном ядре, черной субстанции, клетках сетчатого образования и, вероятно, на других субкортикальных структурах. От них импульсы по многочисленным нервным путям передаются мотонейронам продолговатого и спинного мозга. Отсутствие симптомов облегчения после перерезки пирамидных путей позволяет предположить, что все тормозящие влияния коры большого мозга на спинальные мотонейроны осуществляются через экстрапирамидную систему. Эти влияния распространяются как на фазические, так и на тонические рефлексы.

Одной из функций бледного шара является тормозящее влияние на нижележащие ядра экстрапирамидной системы, в частности красное ядро 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, обусловливающие различные вспомогательные движения, сопровождающие двигательный акт, то при его поражении развивается *гипокинезия*: движения становятся скованными, неловкими, однообразными, исчезает активность мимических мышц.

Полосатое тело посылает эфферентные импульсы главным образом к бледному шару, регулируя и частично затормаживая его функции. Этим, по-видимому, объясняется то, что при его поражении возникают явления, противоположные тем, которые наблюдаются при поражении бледного шара. Появляется *гиперкинезия* – усиление вспомогательных движений при сложном двигательном акте. Кроме того, могут возникнуть *атетоз* и *хорея*. Атетоз характеризуется медленными «червеобразными» движениями, локализующимися главным образом в верхних конечностях, особенно в пальцах. При этом в сокращении участвуют одновременно мышцы-агонисты и антагонисты. Для хореи характерны быстрые размашистые неритмичные движения конечностей, головы и туловища.

Черная субстанция участвует в регуляции пластического тонуса и имеет значение при выполнении мелких движений пальцев рук, требующих большой точности и тонкой регуляции тонуса. При повреждении черной субстанции мышечный тонус повышается, однако какова в этом роль самой субстанции, сказать трудно, так как нарушается ее связь с сетчатым образованием и красным ядром.

Нарушение функции черной субстанции лежит в основе *болезни Паркинсона*, при которой наблюдается повышение мышечного тонуса и постоянный тремор конечностей и туловища. Полагают, что при

паркинсонизме нарушается равновесие между черной субстанцией и бледным шаром. Разрушение путей, проводящих импульсы от бледного шара, снимает состояние повышенного тонуса мышц и тремор при этом заболевании.

Двигательные расстройства, связанные с нарушением функций коры большого мозга. Изолированное нарушение чувствительно-двигательной области коры, а также полная декортикация животных ведут к двум основным последствиям – нарушению тонких дифференцированных движений и повышению тонуса мышц.

Очень важна проблема восстановления двигательных функций у животных с удаленными участками двигательных зон коры. После удаления всей коры большого мозга собака или кошка очень быстро восстанавливает способность прямо стоять, ходить, бегать, хотя некоторые дефекты (отсутствие прыжкового и постановочного рефлексов) остаются навсегда. Двустороннее удаление двигательной зоны у обезьян делает их неспособными подниматься, стоять и даже есть, они беспомощно лежат на боку.

С нарушением функций коры большого мозга связан еще один тип двигательных расстройств – *судороги*, которые наблюдаются при эпилепсии. В тонической фазе эпилептического припадка ноги больного резко разогнуты, а руки согнуты. Ригидность при этом отчасти напоминает децеребрационную. Затем наступает клоническая фаза, выражающаяся в непроизвольных, прерывистых сокращениях мышц конечностей, чередующихся с расслаблением. Как выяснилось, в основе эпилептического припадка лежит чрезмерная синхронизация разрядов в нейронах коры. Электроэнцефалограмма, снятая во время судорожного припадка, состоит из ритмически следующих друг за другом пиковых разрядов с большой амплитудой, широко распространенных по коре (рис. 25.4). Такая патологическая

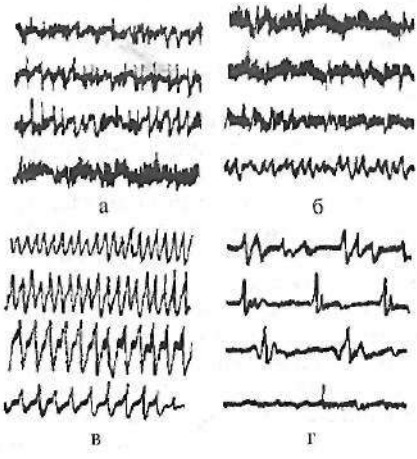


Рис. 25.4. Электрическая активность коркового нейрона в эпилептическом очаге:
а – усиление спайковой активности с медленными волнами; б – увеличение частоты спайков во время припадка; в – увеличение числа медленных волн в тонической фазе; г – сохранение волн в клонической фазе (по С.Оксу, 1969).

синхронизация вовлекает в эту усиленную активность множество нейронов, вследствие чего они прекращают выполнять обычные для них дифференцированные функции.

Причиной развития судорожного припадка может быть опухоль или рубцовые изменения, локализующиеся в двигательной или чувствительной области коры. В некоторых случаях в патологической синхронизации разрядов участвует таламус. Хорошо известно, что неспецифические ядра таламуса в норме синхронизируют разряды клеток коры большого мозга, что и обусловливает характерный ритм электроэнцефалограммы. По-видимому, повышенная активность этих ядер, связанная с возникновением в них генераторов патологически усиленного возбуждения, может сопровождаться судорожными разрядами в коре.

В эксперименте судорожные разряды могут быть вызваны различными фармакологическими препаратами, действующими непосредственно на поверхность коры. Например, при действии на кору стрихнином появляются серии разрядов большой амплитуды, свидетельствующие о том, что в их генерации синхронно участвует много клеток. Судорожную активность можно вызвать также, раздражая кору сильным электрическим током.

Механизм запуска залпов судорожных разрядов в коре еще неизвестен. Существует мнение, что критическим моментом, ведущим к возникновению эпилептического разряда, является стойкая деполяризация апикальных дендритов. Это вызывает прохождение тока через остальные части клетки и появление ритмических разрядов.

НЕРВНАЯ ТРОФИКА И ДИСТРОФИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

Нервная трофика — это такое действие нервов на ткань, в результате которого меняется обмен веществ в ней в соответствии с потребностями в каждый данный момент. Это значит, что трофическое действие нервов тесно связано с другими их функциями (чувствительной, моторной, секреторной) и вместе с ними обеспечивает оптимальную функцию каждого органа.

Первые доказательства того, что нервы оказывают влияние на трофику тканей, были получены еще в 1824 г. французским ученым Мажанди. В экспериментах на кроликах он перерезал тройничный нерв и обнаружил язву в зоне чувствительной денервации (глаз, губа) (рис. 25.5). Далее эта *модель неврогенной язвы* воспроизводилась множество раз, и не только в зоне тройничного нерва. Трофические расстройства развиваются в любом органе, если нарушить его иннервацию вмешательством на нервах (афферентных, эфферентных, вегетативных) или нервных центрах. Медицинская практика дала огромное количество фактов, которые также свидетельствуют о том, что повреждение нервов (травма, воспаление) грозит возникновением язвы или другими расстройствами в соответствующей зоне (отек, эрозия, некроз).

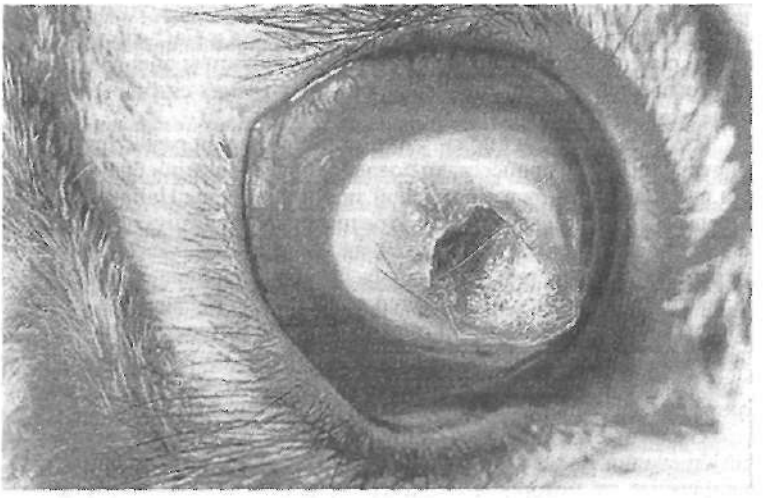


Рис. 25.5. Опыт Мажанди. Трофическая язва на роговице глаза кролика через 4 нед. после перерезки тройничного нерва. В центре роговицы – кратерообразная язва, на периферии – вросшие от лимба кровеносные сосуды.

Биохимические, структурные и функциональные изменения в денервированных тканях. Опыт показал, что патогенные воздействия на периферический нерв всегда сопровождаются изменением обмена веществ в соответствующем органе. Это касается углеводов, жиров, белков, нуклеиновых кислот и т.д. Наблюдаются не только количественные, но и качественные изменения. Так, миозин в денервированной мышце утрачивает свои АТФазные свойства, а гликоген по своей структуре становится проще, элементарнее. Наблюдается перестройка ферментативных процессов. Так, изоферментный спектр лактатдегидрогеназы меняется в пользу $ЛДГ_4$ и $ЛДГ_5$, т.е. тех ферментов, которые адаптированы к анаэробным условиям. Падает активность такого фермента, как сукциндегидрогеназа. *Общая же тенденция изменений метаболизма состоит в том, что он приобретает «эмбриональный» характер, т.е. в нем начинают преобладать гликолитические процессы, тогда как окислительные падают.* Ослабевает мощность цикла Кребса, уменьшается выход макроэргов, понижается энергетический потенциал (В.С.Ильин).

В тканях при нарушении иннервации возникают существенные морфологические изменения. Если речь идет о роговице, коже или слизистых, то здесь последовательно развиваются все стадии воспаления. Устранение инфекции, травмы, высыхания не предотвращает процесс, но замедляет его развитие. В итоге развивается язва, не имеющая тенденции к заживлению. Исследование тонкой структуры показало изменение органелл. Митохондрии уменьшаются

в количестве, их матрикс просветляется. Очевидно, с этим связано нарушение окислительного фосфорилирования и Ca^{2+}-аккумулирующей способности митохондрий, а вместе с этим и энергетических возможностей клетки. В денервированных тканях снижается митотическая активность.

Что касается функциональных расстройств при развитии нейродистрофического процесса, то последствия денервации будут разными в зависимости от того, о какой ткани идет речь. Например, скелетная мышца при денервации утрачивает свою главную функцию – способность сокращаться. Сердечная мышца сокращается даже при перерезке всех экстракардиальных нервов. Слюнная железа будет секретировать слюну, но характер ее уже не будет зависеть от вида пищи. Сказанное просто и понятно. Гораздо интереснее то обстоятельство, что денервированная ткань реагирует на многие гуморальные факторы иначе, чем нормальная. Речь идет прежде всего о медиаторах нервной системы. В свое время В.Кеннон (1937) установил, что скелетные мышцы, лишенные симпатических нервов, реагируют на адреналин не меньше, а больше, чем в норме, те же мышцы, отъединенные от моторных (холинергических) нервов, реагируют на ацетилхолин сильнее, чем в норме. Так был открыт *закон денервации*, что означает повышенную чувствительность денервированных структур. В частности, это связано с тем, что холинорецепторы, которые в нормальных мышцах сосредоточены только в области мионевральных синапсов, после денервации появляются на всей поверхности мембраны миоцита. Теперь известно, что необычность ответа *денервированных структур состоит не только в повышении*, но и в извращении, когда, например, вместо расслабления сосудистых мышц получается их сокращение. Легко представить, что это будет означать, например, для сосудов, для кровообращения.

Важным является вопрос: существуют ли специальные трофические нервы?

В свое время Мажанди допускал, что наряду с чувствительными, двигательными и секреторными нервами есть еще и особые трофические, которые регулируют питание ткани, т.е. усвоение питательного материала.

Позже И.П.Павлов (1883) в эксперименте на животных среди нервов, идущих к сердцу, нашел такую веточку, которая, не влияя на кровообращение, повышала силу сердечных сокращений. Этот нерв он назвал «усиливающим» и признал его чисто трофическим. Полную же и гармоничную иннервацию сердца И.П.Павлов видел в *тройном нервном обеспечении*: нервов функциональных, нервов сосудодвигательных, регулирующих подвоз питательного материала, и нервов трофических, определяющих окончательную утилизацию этих веществ.

В принципе такой же точки зрения придерживался также Л.А.Орбели, который совместно с А.Г.Гинецинским в 1924 г. показал, что изолированная (без кровообращения) мышца лягушки, утомленная до предела импульсами по моторному нерву, вновь начинает сокращаться, если на нее «бросить»

импульсы по симпатическому нерву. Трофическое действие симпатического нерва направлено на метаболизм, подготовку органа к действию, его адаптацию к предстоящей работе, которая осуществляется от действия моторного нерва.

Из сказанного, однако, вовсе не следует, что трофические (симпатические) нервы не оказывают иного действия на ткань или что моторный (секреторный, чувствительный) не оказывает действия на обмен веществ. А.Д.Сперанский (1935) говорил, что все нервы влияют на метаболизм, нетрофических нервов нет – «нерв только потому и функциональный, что он трофический».

Механизмы трофического влияния нервов. Сегодня никто не сомневается в том, что нервы влияют на трофику, но как осуществляется это действие?

По этому вопросу есть две точки зрения. Одни считают, что трофика не есть самостоятельная нервная функция. Нервный импульс, приводящий в действие орган (например, мышцу), тем самым меняет обмен в клетке (ацетилхолин – проницаемость – активация ферментов). Другие же думают, что трофику нельзя свести к импульсному (медиаторному) действию нерва. Новые исследования показали, что у нерва есть еще вторая функция, неимпульсная. Суть ее состоит в том, что во всех без исключения нервах совершается ток аксоплазмы как в ту, так и в другую сторону. Этот ток нужен для питания аксонов, но оказалось, что вещества, двигающиеся по отросткам нейронов, проникают через синапсы и оказываются в иннервируемых клетках (мышечных и др.). Мало этого, теперь известно, что эти вещества оказывают специфическое действие на эффекторную клетку. Хирургическая операция, когда нерв, предназначенный для красной мышцы, врастает в белую, показала, что при этом происходит радикальная перемена в ее метаболизме. Она переходит с гликолитического на окислительный путь обмена.

Общий вывод из всего сказанного состоит в том, что трофическое действие нервной системы складывается из двух элементов: *импульсного* и *неимпульсного*. Последнее осуществляется «веществами трофики», природа которых выясняется.

Патогенез нейрогенной дистрофии. При анализе процесса нужно исходить из того, что трофическая функция осуществляется по принципу рефлекса. А из этого следует, что при анализе дистрофического процесса надо оценить значение каждого звена рефлекса, его «вклад» в механизм развития процесса.

Чувствительный нерв, по-видимому, здесь играет особую роль. Во-первых, прерывается информация нервного центра о событиях в зоне денервации. Во-вторых, поврежденный чувствительный нерв является источником патологической информации, в том числе болевой, а в-третьих, из него исходят центрифугальные влияния на ткань. Установлено, что по чувствительным нервам с аксотоком на ткань распространяется особое вещество Р, нарушающее метаболизм и микроциркуляцию.

О значении нервных центров говорит множество фактов, в том числе и опыты А.Д.Сперанского с избирательным повреждением центров гипоталамуса, что сопровождается появлением трофических язв в самых различных органах на периферии.

Роль эфферентных нервов в дистрофии состоит в том, что одни их функции (нормальные) исчезают, а другие (патологические) появляются. Прекращаются импульсная активность, выработка и действие медиаторов (адреналин, серотонин, ацетилхолин и др.), нарушается или прекращается аксональный транспорт «веществ трофики», прекращается или извращается функция (моторика, секреция). В процесс вовлекается геном, нарушается синтез ферментов, обмен приобретает более примитивный характер, уменьшается выход макроэргов. Страдают мембраны и их транспортные функции. Орган с нарушенной иннервацией может стать источником аутоантигенов. Схематически патогенез трофических нарушений при повреждении периферических нервов представлен на рисунке 25.6.



Рис. 25.6. Патогенез трофических нарушений при повреждении периферических нервов (чувствительных, эфферентных, смешанных).

Процесс осложняется тем, что вслед за чисто нейротрофическими изменениями подключаются нарушения крово- и лимфообращения (микроциркуляция), а это влечет за собой гипоксию.

Таким образом, патогенез неврогенных дистрофий сегодня представляется как сложный, многофакторный процесс, который начинается с того, что нервная система перестает «управлять обменом веществ» в тканях, а вслед за этим возникают сложные нарушения метаболизма, структуры и функции.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Как известно, вегетативная нервная система состоит из двух частей – *симпатической* и *парасимпатической*. Симпатические нервы берут свое начало в узлах, расположенных вдоль позвоночного столба. Клетки узлов получают волокна от нейронов, расположенных в грудных и поясничных сегментах спинного мозга. Центры парасимпатической части вегетативной нервной системы лежат в мозговом стволе и в крестцовой части спинного мозга. Отходящие от них нервы идут к внутренним органам и образуют синапсы в узлах, находящихся вблизи или внутри этих органов.

Большинство органов иннервируется как симпатическими, так и парасимпатическими нервами, оказывающими на них противоположное влияние.

Центры вегетативной нервной системы находятся постоянно в состоянии тонуса, вследствие чего внутренние органы непрерывно получают от них тормозящие или возбуждающие импульсы. Поэтому, если орган по какой-либо причине лишается иннервации, например симпатической, все функциональные изменения в нем определяются преобладающим влиянием парасимпатических нервов. При парасимпатической денервации наблюдается обратная картина.

В эксперименте для нарушения вегетативной иннервации того или иного органа перерезают соответствующие симпатические и парасимпатические нервы или же удаляют узлы. Кроме того, понизить активность какой-либо части вегетативной нервной системы или на некоторое время полностью выключить ее можно с помощью фармакологических препаратов – холинолитиков, симпатолитиков.

Существует также метод иммунологической «экстирпации» симпатической части вегетативной нервной системы. У мышей в слюнных железах вырабатывается вещество белковой природы, стимулирующее рост клеток симпатических нервов. При иммунизации этим веществом другого животного можно получить сыворотку, содержащую антитела против данного вещества. Если ввести такую сыворотку новорожденным животным, узлы симпатического ствола у них прекращают развиваться и подвергаются дегенерации. У этих животных исчезают все периферические проявления активности симпатической части вегетативной нервной системы, они вялы и апатичны. В различных условиях, требующих напряжения организма, в частности при перегревании, охлаждении, кровопотере,

обнаруживается меньшая выносливость десимпатизированных животных. У них нарушается система терморегуляции, и для поддержания температуры тела на нормальном уровне необходимо повысить температуру окружающей среды. Система кровообращения при этом утрачивает свойство приспосабливаться к изменениям потребности организма в кислороде в связи с повышением физической нагрузки. У таких животных снижается резистентность к гипоксии и другим состояниям, что в условиях стресса может привести к смерти.

Дуги вегетативных рефлексов замыкаются в спинном, продолговатом и среднем мозге. Поражение этих отделов центральной нервной системы может привести к нарушениям функций внутренних органов. Например, при спинальном шоке, помимо двигательных расстройств, резко снижается артериальное давление, нарушается терморегуляция, потовыделение, рефлекторные акты дефекации и мочеиспускания.

При поражении спинного мозга на уровне последнего шейного и двух верхних грудных сегментов отмечаются сужение зрачка (миоз), глазной щели и западение глазного яблока (энофтальм).

При патологических процессах в продолговатом мозге поражаются нервные центры, возбуждающие слезоотделение, секрецию слюнных и поджелудочной желез и желез желудка, вызывающие сокращение желчного пузыря, желудка и тонкой кишки. Поражаются также центры дыхания и центры, регулирующие деятельность сердца и тонус сосудов.

Вся деятельность вегетативной нервной системы подчинена высшим центрам, расположенным в ретикулярной формации, гипоталамусе, таламусе и коре большого мозга. Они интегрируют взаимоотношения между различными частями самой вегетативной нервной системы, а также взаимосвязь между вегетативной, соматической и эндокринной системами.

Большая часть из 48 ядер и центров, находящихся в ретикулярной формации ствола мозга, участвуют в регулировании кровообращения, дыхания, пищеварения, экскреции и других функций. Их наличие наряду с соматическими элементами в ретикулярной формации обеспечивает необходимый вегетативный компонент для всех видов соматической деятельности организма. Проявления нарушений функций ретикулярной формации разнообразны и могут касаться расстройств деятельности сердца, сосудистого тонуса, дыхания, функций пищевого канала и т.д.

При раздражении гипоталамуса возникают различные вегетативные эффекты, близкие к полученным при стимуляции парасимпатических и симпатических нервов. На основании этого в нем выделяют *две зоны*. Раздражение одной из них, динамогенной зоны, включающей заднюю, латеральную и часть промежуточной гипоталамических областей, вызывает тахикардию, повышение артериального давления, мидриаз, экзофтальм, пилоэрекцию, прекращение

перистальтики кишок, гипергликемию и другие эффекты симпатической нервной системы.

Раздражение другой, трофогенной, зоны, которая включает преоптические ядра и переднюю гипоталамическую область, вызывает противоположные реакции, характерные для возбуждения парасимпатических нервов.

На функции гипоталамуса большое влияние оказывают вышерасположенные отделы центральной нервной системы. После их удаления вегетативные реакции сохраняются, однако теряются их эффективность и тонкость контроля.

Структуры лимбической системы вызывают вегетативные эффекты, проявляющиеся в органах дыхания, пищеварения, зрения, системе кровообращения, терморегуляции. Вегетативные эффекты возникают чаще при раздражении структур, чем при их выключении.

Мозжечок также участвует в контроле деятельности вегетативной нервной системы. Раздражение мозжечка вызывает в основном симпатические эффекты – повышение артериального давления, расширение зрачков, восстановление работоспособности утомленных мышц. После удаления мозжечка нарушается регуляция деятельности системы кровообращения, пищевого канала.

Кора большого мозга оказывает существенное влияние на регуляцию вегетативных функций. Топография вегетативных центров коры тесно сплетается с топографией соматических центров на уровне как чувствительной, так и двигательной зон. Это свидетельствует об одновременной интеграции в ней вегетативных и соматических функций. При электрическом раздражении моторной и промоторной областей и сигмовидной извилины отмечаются изменения в регуляции дыхания, кровообращения, потоотделения, деятельности сальных желез, моторной функции пищевого канала, мочевого пузыря.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ И ИХ НАРУШЕНИЙ

Основные факторы, имеющие принципиальное значение для понимания роли эмоций в организации поведения высших животных, получены экспериментальным путем. Прежде всего речь идет о методе раздражения электрическим током через заранее вживленные в различные отделы головного мозга электроды. Много нового дала также методика самораздражения, суть которой заключается в том, что электроды, вживленные в мозг, включаются в цепь самим подопытным животным. Оказалось, что в мозге есть центры, раздражение которых вызывает удовольствие, так как животное стремится многократно раздражать собственный мозг, иногда вплоть до изнеможения. Но есть и такие центры, которые животное избегает раздражать, – центры «неудовольствия», или точки «наказания». Эти данные позволили установить тесную связь эмоциональных реакций с деятельностью определенных структур головного мозга, прежде всего гипоталамуса, лимбической системы и коры большого мозга (в частности, лобной доли). Схема основных ядерных структур лимбической системы и связей между ними представлена на рисунке 25.7.

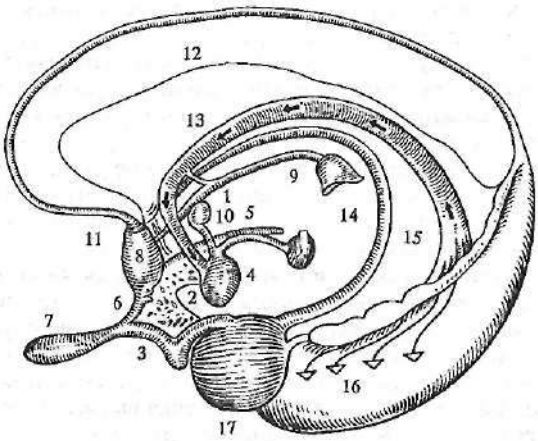


Рис. 25.7. Структурные образования лимбической системы:
1 – переднее ядро таламуса; 2 – диагональная полоска обонятельного нерва; 3 – латеральная обонятельная полоска; 4 – сосцевидное тело гипоталамуса; 5 – медиальный пучок конечного мозга; 6 – медиальная обонятельная полоска; 7 – обонятельная луковица; 8 – перегородка; 9 – медуллярная полоса; 10 – обонятельный бугорок; 11 – лобная доля; 12 – мозолистое тело; 13 – свод; 14 – мозговой ствол; 15 – терминальная пластинка; 16 – гиппокамп; 17 – миндалевидное тело.

Экспериментальное повреждение или раздражение различных образований лимбической системы, гипоталамуса или новой коры приводит к нарушению таких важнейших поведенческих реакций, как половая, пищевая, оборонительная и связанных с ними эмоциональных состояний.

Значительные эмоциональные нарушения наблюдаются при поражении гипоталамуса, которое приводит у самцов и самок к потере половой активности, нарушает пищевую поведенческую реакцию. Кошки после повреждения передней гипоталамической области превращаются в диких животных, склонных к реакциям ярости и страха. При повреждении обоих латеральных гипоталамических полей эмоциональные реакции ослабевают, животные становятся вялыми.

У человека при опухоли гипоталамуса выделяют две группы эмоциональных расстройств. Первая группа связана с поражением заднего ядра и характеризуется вялостью, снижением инициативы, потерей интереса к окружающему; вторая возникает при поражении передней гипоталамической области и сопровождается возбуждением, эйфорией, сексуальной расторможенностью.

Разнообразные эмоциональные расстройства возникают при поражении лимбической системы. После двустороннего удаления

височных долей, включая гиппокамп и миндалевидное тело, в поведении животного возникают характерные изменения (синдром Клювера–Бюси). В частности, у обезьян наблюдаются выраженные гиперфагия, гиперсексуальность и глубокие изменения в поведении, связанные с потерей реакции агрессии и страха. Разрушение миндалевидного тела приводит к изменениям внутригрупповых отношений у обезьян. Самцы, ранее господствовавшие в группе, переходят в подчиненное положение. Имеются также многочисленные данные о превращении диких животных в ручных после разрушения миндалевидного тела. Напротив, электрическое раздражение этого образования и гиппокампа вызывает у животного ярость.

Разрушение центральных и медиальных ядер миндалевидного тела приводит к расстройству регуляции лицевых поведенческих реакций: животное полностью прекращает принимать пищу. Раздражение различных отделов гиппокампа приводит как к повышению, так и снижению пищевых реакций.

У крыс повреждение области, соответствующей поясной извилине, вызывает нарушение поведения, связанного с материнством: самки перестают ухаживать за новорожденными и не спасают их от опасности.

При патологии лимбической системы нарушаются и другие высшие функции нервной системы. В норме эмоциональные механизмы участвуют в концентрации внимания, способствуют тому, что мышление сосредоточивается на решении задачи до тех пор, пока не будет достигнуто удовлетворение потребности. При поражении поясной извилины и ее связи с корой лобной доли установлено, что у животных нарушено внимание и они часто отвлекаются. Кроме того, затрудняются и процессы обучения, что свидетельствует о расстройстве механизмов памяти. Грубые нарушения памяти на текущие события описаны у людей после двустороннего удаления гиппокампа и миндалевидного тела.

Большую роль в формировании эмоциональных реакций играет кора лобных долей большого мозга. Об этом свидетельствуют результаты наблюдений над людьми, которым по ряду показаний производилась перерезка белого вещества мозга в области лобных долей (лейкотомия). У таких людей чувства теряют свежесть, силу и живость. Они становятся добродушными, беспечными, всем довольными, ни к чему не стремятся, ни о чем не заботятся, не испытывают угрызений совести, чувства страха, печали или уныния, не могут проявлять сочувствие, симпатию или антипатию, испытывать ненависть, утрачивают способность к творчеству. Исчезают высшие эмоции, и всем поведением больных управляет принцип «удовольствие — неудовольствие».

Нарушения высшей нервной деятельности при эмоциональном стрессе. Неврозы. Эмоции всегда сопровождаются вегетативными и эндокринными реакциями. Это объясняется тем, что любое эмоциональное возбуждение прежде всего связано с гипоталамусом.

Как известно, *гипоталамус* – это, во-первых, высший вегетативный центр, организующий все вегетативные компоненты эмоций (изменение артериального давления, частоту сердечных сокращений, функции органов пищеварительной системы и т.д.), а во-вторых, самостоятельно и через гипофиз управляющий многими эндокринными железами, что и обусловливает возникновение эндокринного компонента эмоций (выброс кортикотропина, соматотропина, половых гормонов, кортикостероидов и др.). Смысл этих реакций заключается в том, чтобы подготовить организм к предстоящей мышечной работе, связанной с добыванием пищи, бегством от врага и т.д.

В норме все эмоциональные реакции имеют определенную степень выраженности, всегда адекватную жизненной ситуации, в которой находится организм. Процессы возбуждения в эмоциональных центрах характеризуются определенной силой и длительностью. Они контролируются и своевременно угнетаются соответствующими тормозящими структурами. Если же в силу каких-либо причин наступает чрезмерное возбуждение эмоциональных центров, что называется эмоциональным стрессом, может возникнуть стойкое нарушение деятельности центральной нервной системы, которое клинически проявляется в виде *невроза*.

Экспериментальные приемы получения эмоционального стресса и невроза были разработаны еще в лаборатории И.П.Павлова. Сущность их заключается в том, чтобы создать трудные условия для деятельности головного мозга, при которых происходит перенапряжение процессов торможения и возбуждения в нервных центрах. Перенапряжение раздражительного процесса достигается применением сверхсильных раздражителей (световых, звуковых, болевых и др.), одновременным применением множества сильных раздражителей, продолжительным действием сильных раздражителей, применением необычных – устрашающих – раздражителей.

Резкое усиление процессов возбуждения наблюдается и при моделировании «невроза отчаяния», когда животное в процессе эксперимента лишают возможности избегать повторных ударов электрического тока.

Перенапряжение тормозного процесса вызывается выработкой очень тонких и сложных дифференцировок, применением большого числа дифференцировок в одном стереотипе. Сюда же нужно отнести и модель «невроза ожидания», когда животному наносятся болевые воздействия (например, ударами тока) с различными временными интервалами.

Классическим приемом невротизации животного является *«ошибка»*, один из вариантов которой заключается в неожиданной подаче электрического тока на кормушку в момент подкрепления пищевого рефлекса. При многократном повторении такой ситуации истощаются тормозные процессы, выключающие работу пищевого центра при действии болевого раздражителя, что приводит к стойкому

неуправляемому возбуждению оборонительного центра и нарушению высшей нервной деятельности.

У животных можно получить невроз, если их поставить в условия одновременного влияния трех факторов, которые часто встречаются и в жизни человека:

1) большого объема информации, подлежащей обработке и усвоению (включая принятие решения);

2) хронического дефицита времени, отведенного на такую работу мозга;

3) высокого уровня мотивации в достижении положительного результата.

Очень часто причиной развития эмоционального стресса является «конфликтная ситуация», при которой человек или животное под влиянием различных ограничивающих факторов не может удовлетворить свои ведущие биологические и социальные потребности. Например, выраженный эмоциональный стресс можно получить при стимуляции эмоциогенных центров в условиях иммобилизации, при ограничении времени удовлетворения потребностей и т.д. В конфликтной ситуации, особенно в длительно существующей или часто повторяющейся, нарастает эмоциональное напряжение, которое вследствие недостаточности процессов торможения может перейти в стойкое возбуждение определенных нервных центров.

Надо сказать, что большинство патогенных факторов, влияющих на нервную систему, повреждают прежде всего функции тех структур в ней, которые ответственны за процессы торможения. Поэтому голодание, интоксикация, инфекции, гипоксия, действие ионизирующей радиации, травмы головного мозга, эндокринные расстройства и др. способствуют развитию невроза.

Неврозы проявляются различными соматическими расстройствами. Функционирование неуправляемого очага в центральной нервной системе через вегетативную нервную систему и гипоталамо-гипофизарный аппарат приводит к нарушению деятельности внутренних органов и эндокринных желез; формированию устойчивой гипертензии, ишемической болезни сердца, язвенным поражениям пищевого канала, сахарному диабету, тиреотоксикозу, нарушению менструального цикла и т.д.

Эмоциональный стресс может привести к нарушениям высшей нервной деятельности, характер которых зависит от типа нервной системы, способа воспроизведения эмоционального стресса, функции эндокринных желез и других факторов. Исследования показали, что расстройства высшей нервной деятельности у экспериментальных животных протекают с преобладанием либо процессов возбуждения, либо торможения. В первом случае характерны двигательное возбуждение, агрессивное поведение, потеря ранее выработанной дифференцировки и способности вырабатывать новую. Такой характер расстройств наблюдается преимущественно у животных с сильным типом нервной системы.

гликозаминогликанов – все это делает бесконечным количество комбинаций, которые могут возникнуть при патологии соединительной ткани. Кроме того, все клетки соединительной ткани способны к размножению и дифференцировке, что обусловливает наличие в тканях клеток различной степени зрелости и функциональной активности (например, моноцитарный ряд: стволовые, монобласты, моноциты). Все это создает огромный резерв, который может быть мобилизован для пластических и других целей, например при заживлении ран.

С гетерогенностью соединительной ткани сочетается необычайное разнообразие ее функций. А.А.Богомолец различал пластическую, защитную, трофическую и опорную функции. К ним прибавилась еще одна – морфогенетическая, смысл которой заключается в том, что соединительная ткань служит не только субстратом для прикрепления клеток («пространственный ориентир»), но и влияет на дифференцировку клеток и их морфогенез (коллаген). Допускают, что в коллагеновых волокнах имеются полипептидные участки, которые передают контактирующим с ним клеткам сигналы, специфически влияющие на их метаболизм и двигательную активность.

Регуляция функций соединительной ткани осуществляется на всех уровнях организации – на уровне клетки, органа, организма. На клеточном уровне имеют значение межклеточные контакты посредством эффекторного вещества, тесно связанного с мембраной клетки, и медиаторов, выделяемых в межклеточное пространство: лимфокины, монокины, фиброкины, лаброкины (соответственно медиаторы лимфоцитов, моноцитов, фибробластов, тканевых базофилов). Кроме специфических медиаторов, для которых на клеточных мембранах имеются соответствующие рецепторы, различают еще неспецифические – простагландины, мурамидаза, фибронектин, протеазы.

Взаимоотношение между элементами соединительной ткани осуществляется по принципу обратной связи, что в нормальных условиях обеспечивает адекватность ответов, а при патологии *высокую приспособляемость* и надежность. Ауторегуляция «внизу», основанная на кооперативных взаимодействиях между клетками, дополняется эндокринной и нервной регуляцией, построенной по иерархическому принципу «сверху вниз».

В этом отношении важная роль принадлежит гормону передней доли гипофиза – соматотропину. Он стимулирует размножение клеток соединительной ткани и синтетические процессы в них. В то же время кортикотропин и гликокортикоиды угнетают пролиферацию, вызывают преждевременную дифференцировку и созревание фибробластов, что сопровождается нарушением коллагеногенеза. Роль инсулина в регуляции структуры и функции соединительной ткани состоит в том, что он ускоряет обмен гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата. По-видимому, этим объясняются серьезные нарушения со стороны соединительной ткани вообще и сосудистой стенки, в частности, при сахарном диабете (диабетические ангиопатии).

Нарушение регуляции системы соединительной ткани также возможно на любом уровне. Внутри соединительной ткани могут нарушаться сложившиеся ауторегуляторные отношения и ее связи с клетками паренхимы. Нарушение может проявляться преимущественно в том или ином органе (суставы при ревматизме, кожа при системной красной волчанке). Наконец, дисрегуляция соединительной ткани может проявиться во всех органах и в организме в целом (разрастание костей при акромегалии, карликовость и слизистый отек при гипофункции щитовидной железы).

Состояние соединительной ткани играет важную роль при старении. В свое время А.А.Богомолец отмечал, что «старение начинается именно с соединительной ткани». Причину старения он видел в том, что происходят физико-химические изменения ее макромолекулярных компонентов – «созревание клеточных коллоидов и мицеллоидов, превращение их в преципитаты и флокуляты, образующие биологически инертные включения, тормозящие жизнедеятельность клеток».

Современные исследования показали, что с возрастом в соединительной ткани действительно происходят изменения, которые нарушают ее трофическую, защитную и другие функции. В коже, сухожилиях, хрящевой ткани, аорте уменьшаются количество клеток, их величина, а также размер ядер. Размножение фибробластов, например, при воспалении у стариков замедлено. В волокнистых структурах возрастные изменения выражаются увеличением количества поперечных связей между волокнами коллагена. Коллаген с избыточным количеством макромолекулярных «сшивок» приобретает новые свойства. Он становится более устойчивым к температурным воздействиям, понижается его растворимость, способность связывать воду. Метаболически стабильный в норме, коллаген становится все более инертным. Замедляется его самообновление, что неизбежно приводит к накоплению в молекулах новых ошибок. В основном веществе уменьшается количество гиалуроновой кислоты, что, вероятно, снижает способность организма с возрастом связывать воду. В то же время количество хондроитинсульфата в сосудистой стенке увеличивается. Последнее способствует кальцификации сосудов, так как сульфатированные гликозаминогликаны обладают сродством к ионам кальция.

Защитная функция соединительной ткани выражается тем, что участвуя в строении кожи, слизистой оболочки, фиброзных капсул, а также в структурах специализированных барьеров (глия в гематоэнцефалическом барьере), она способствует созданию механических барьеров. Клетками соединительной ткани определяется такая форма защиты, как фагоцитоз (макрофагоциты), а также способность отграничивать поврежденную ткань от нормальной (грануляционный вал). Наконец, клетки соединительной ткани, вступая во взаимодействие с лимфоцитами, участвуют в иммунном ответе.

А.А.Богомолец был первым, кто в полной мере оценил защитную роль соединительной ткани. Он и его ученики показали, что низкая

реактивность соединительной ткани, как правило, сочетается с более тяжелым течением болезней: медленнее заживают раны, хуже срастаются переломы. Все это позволило предположить, что воздействием на соединительную ткань можно ухудшать или улучшать течение болезни, делать ее менее тяжелой. Необходимо было только найти способ, чтобы стимулировать ее функции. Определенных результатов можно было бы достичь такими методами, как лечебная физкультура, массаж, инсоляция, диета, но А.А.Богомолец имел в виду специфическую избирательную стимуляцию всех элементов соединительной ткани, где бы они в организме ни находились. В итоге это было достигнуто иммунологическим путем, т.е. введением людям сыворотки, полученной в результате иммунизации животных (лошадей) органами, богатыми соединительной тканью (костный мозг, селезенка). Эта сыворотка получила сокращенное название АЦС (*антиретикулярная цитотоксическая сыворотка*) и была детально изучена А.А.Богомольцем и его учениками, а затем применена в клинике.

Было установлено, что эффект антиретикулярной цитотоксической сыворотки зависит от ее дозы. Большие дозы сыворотки оказывали цитотоксическое действие, т.е. разрушающее клетки соединительной ткани, малые – стимулирующее. Это выражалось повышением обмена веществ в макрофагоцитарных элементах ткани и активизацией фагоцитоза, увеличением титра противомикробных антител, нормализацией водно-электролитного и жирового обмена. Активизация энзиматических процессов позволяет соединительной ткани освободиться от балластных веществ, накапливающихся в ней при различных заболеваниях обмена веществ, а также при старении. При этом могут образовываться вещества, которые оказывают неспецифическое действие на клетки организма, составляя общий стимулирующий эффект.

НАРУШЕНИЯ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Клетки соединительной ткани

К клеткам соединительной ткани относятся фибробласты, макрофагоциты (гистиоциты), тканевые базофилы (тучные клетки).

Фибробласты являются основными клетками соединительной ткани. С их жизнедеятельностью связано образование и выделение в среду основного межклеточного вещества (гликозаминогликаны), а также синтез и секреция волокнистых структур (коллаген, эластин). Наследственные и приобретенные нарушения синтетической функции фибробластов лежат в основе мукополисахаридозов и других диффузных заболеваний соединительной ткани (см. ниже).

Макрофагоциты. Главной функцией этих клеток является фагоцитоз, что и определяет их название. Все макрофагоциты происходят из стволовой кроветворной клетки костного мозга, затем в виде моноцитов они заносятся с током крови в разные органы и здесь, в зависимости от клеточного окружения, приобретают некоторые

фенотипические особенности. В печени эти клетки называются звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами, в легких – альвеолярными фагоцитами, в серозных полостях – плевральными и перитонеальными макрофагоцитами, в костной ткани – остеокластами. При некоторых структурных и функциональных особенностях этих клеток всем им присуща высокая фагоцитарная и метаболическая активность. В цитоплазме макрофагоцитов содержится большое количество вакуолей и фагосом с большим содержанием ферментов. На поверхностных мембранах этих клеток находятся рецепторы, контакт с которыми разных веществ, в том числе антигенов, приводит клетки в возбужденное состояние. При этом они способны выбрасывать в среду различные ферменты (коллагеназа, эластаза), а также антибактериальные вещества (лизоцим).

Макрофагоциты вырабатывают специальные вещества, которые по аналогии с лимфокинами называют монокинами. *Монокины* оказывают влияние на другие, находящиеся поблизости клетки (микроокружение): одни стимулируют, другие подавляют (колониестимулирующий, лимфостимулирующий фактор, ингибитор роста клеток и др.) их активность. В этом заключается важная роль макрофагоцитов при воспалении.

Установлено, что все макрофагоциты, где бы они ни находились, выполняют единую функцию – очищение организма от вредных и чуждых веществ. Ими могут быть мертвые или живые клетки, в том числе опухолевые, бактерии, вирусы, продукты отработанной аутологичной ткани, антигены, лекарственные препараты, гормоны, микроагрегаты фибрина и т.д. Все, что попадает в клетку, подвергается здесь биотрансформации, а затем выводится, в том числе с секретами (желчью, слюной, потом).

Изотопное исследование *фагоцитарного клиренса*, т.е. скорости очищения организма от какого-нибудь вещества (например, двуокиси тория в виде коллоида), показало, что в норме очищение происходит за определенное время. Фагоцитарный индекс используется для изучения мощности системы мононуклеарных фагоцитов при различных заболеваниях (травма, ожог, хирургическое вмешательство). Например, при гипоксии печени (в норме ее фагоцитарная активность составляет около 80% от общей) скорость клиренса резко понижается. Известно, что блокада этой системы каким-нибудь индифферентным коллоидом, например тушью, снижает резистентность организма к травме, при стимуляции же ее (эстрогенами, холином, зимозаном, сывороткой Богомольца) устойчивость организма повышается.

Болезни макрофагоцитарной системы заключаются в том, что нарушается главная ее функция – способность захватывать и переваривать чуждые и вредные организму вещества. В клинике известна группа болезней, которые называются болезнями накопления.

Тканевые базофилы содержат в цитоплазме гранулы, метахроматически окрашивающиеся анилиновыми красками. В них находятся

высокоактивные вещества – гистамин, гепарин, серотонин (у крыс). Гистамин в клетках представляет собой неактивную форму, так как связан с белково-гепариновым комплексом. Большая часть гистамина находится в тканевых базофилах соединительной ткани и в базофильных гранулоцитах крови: на 10^6 клеток крови приходится 20–30 мкг гистамина. Освобождение гистамина из гранул (дегрануляция) происходит под влиянием либераторов – веществ низкомолекулярной (моноамины, замещенные ароматические амины, тубокурарин, морфин) и высокомолекулярной (декстраны, пептоны, протеолитические ферменты, яды, комплексы антиген – антитело) природы. Процесс дегрануляции происходит активно с потреблением энергии АТФ.

Гистамин, освободившийся из гранул тканевых базофилов, вызывает в тканях характерные изменения – бронхоспазм, расширение сосудов и увеличение их проницаемости (см. «Аллергия»).

Основное вещество соединительной ткани

Важнейшим компонентом соединительной ткани является основное межклеточное вещество, или матрикс, состоящее из *гликозаминогликанов* (мукополисахаридов). Последние представляют собой высокомолекулярные полисахариды, в состав которых входят аминосахара, остатки глюкуроновой, сиаловых, серной и уксусной кислот.

В соединительной ткани человека имеется 9 различных типов гликозаминогликанов, которые отличаются друг от друга по набору аминосахаров (галактозамин, глюкозамин), наличию или отсутствию сульфатных групп (сульфатированные и несульфатированные гликозаминогликаны), типу замещения в аминной группе и т.д. Общим же является то, что полисахаридные цепи со сходной молекулярной массой прикрепляются к одному белковому стержню, формируя таким образом большие полимерные молекулы – протеогликаны. Структура гликозаминогликанов меняется в зависимости от вида ткани: кожа, хрящ, роговица, стекловидное тело и т.д.

Биологическое значение гликозаминогликанов не ограничивается тем, что они являются «смазывающими», «склеивающими», «опорными» материалами. Эти биополимеры, легко образующие комплексы с другими молекулами, способны задерживать и освобождать различные вещества, в том числе чуждые и токсичные. Структурная и химическая организация гликозаминогликанов такова, что они могут образовывать упорядоченные сети с порами определенной величины, обеспечивающими селективную проницаемость для различных веществ (молекулярное сито). Именно в этом состоит их барьерная роль. Гликозаминогликаны способны связывать огромное количество воды (до 500 молекул на одну макромолекулу). Нарушение этого свойства может привести к обезвоживанию или, наоборот, к избыточному накоплению воды (микседема).

Местом синтеза гликозаминогликанов являются фибробласты. Процесс этот катализируется специфическими ферментами — гликозилтрансферазами, от активности которых зависят скорость сборки полисахаридных цепей и чередование в них гликозильных остатков.

Гликозаминогликаны характеризуются интенсивным метаболизмом. Например, период полужизни гиалуроновой кислоты (одного из гликозаминогликанов) составляет 2–4 дня. Деградация гликозаминогликанов осуществляется главным образом в клетках (макрофагоцитах). В этом отношении главную роль играют лизосомальные ферменты – экзо- и эндогликозидазы, сульфогидролазы и, по-видимому, протеазы.

Патология гликозаминогликанов состоит в нарушении их синтеза, распада или того и другого. Описан ряд болезней или синдромов, которые объединены под названием болезней накопления гликозаминогликанов или мукополисахаридозы. Самым характерным для этих болезней является накопление гликозаминогликанов в клетках и в то же время увеличенное выделение их с экскретами. Мезенхимные и паренхиматозные клетки оказываются переполненными неутилизирующимися гликозаминогликанами, что может закончиться их гибелью. Причиной этих болезней является дефицит ферментов, необходимых для деградации гликозаминогликанов. Исследование *in vitro* фибробластов людей, страдающих мукополисахаридозами, показало, что меченные изотопами предшественники гликозаминогликанов усваиваются клетками, но медленно выводятся из них. Даже после трехдневного пребывания в культуральной жидкости 70% радиоактивной метки остается внутри клеток.

Местом накопления гликозаминогликанов в клетках являются лизосомы. Если в среду, где культивируются эти фибробласты, внести нормальные клетки, то скорость катаболизма гликозаминогликанов увеличивается. Очевидно, нормальные клетки секретируют какие-то вещества, способные проникать в дефектную клетку и исправлять данный дефект. Такими корригирующими веществами являются лизосомальные ферменты. Дефицит этих ферментов носит наследственный характер.

В связи с тем, что в тканях человека имеется несколько типов гликозаминогликанов (хондроитинсульфаты, гепарин и гепаринсульфат, кератансульфаты, гиалуроновая кислота) и катаболизм каждого из них определяется специфическим ферментом, то болезни накопления дифференцируют на несколько нозологических единиц. Так, например, при накоплении в клетках и гиперэкскреции дерматансульфата и гепаринсульфата (низкая или нулевая активность глюкуронидазы и гиалуронидазы) возникает синдром Гурлер; при накоплении хондроитинсульфата и кератансульфата (дефект фермента галактозамин-6-сульфат-сульфатазы) – синдром Маркио. Оба синдрома и им подобные характеризуются генерализованным поражением соединительной ткани. Гурлер-подобный фенотип ха-

рактеризуется грубыми изменениями черт лица, тяжелой деформацией скелета, множественным дизостозом, гепатоспленомегалией. При синдроме Маркио наблюдаются тяжелое поражение скелета, карликовость, тугоподвижность суставов, недостаточность аортального клапана, помутнение роговицы.

Вторым нефибриллярным компонентом основного вещества являются гликопротеиды. *Гликопротеиды* – это полимеры, состоящие из белкового стержня и ковалентно связанных с ним углеводных компонентов. Моносахаридными составными частями гликопротеидов являются гексозы, пентозы и аминосахара. Количество углеводных цепей может быть различным – от единиц до сотен. Важным компонентом гликопротеидов являются сиаловые кислоты. *При ферментативном отщеплении этих кислот свойства гликопротеидов меняются, время полураспада их резко сокращается.*

Значение гликопротеидов очень велико. Их делят на три группы: функциональные (ферменты, гормоны), интегрированные (в мембранах) и структурные. В данном случае речь идет о последних, т.е. о структурных. Установлено, что структурные гликопротеиды образуются в фибробластах, откуда поступают в окружающую среду. Туда же выходят эластические и коллагеновые волокна (проэластин, проколлаген). Дальнейшее созревание этих волокон в значительной мере определяется присутствием в среде гликопротеидов. Такие специфические морфологические особенности, как диаметр фибрилл, их расположение, ориентировка в пространстве, отношение между эластиновыми и коллагеновыми нитями, – все это связано с количеством и качеством структурных гликопротеидов. Изложенное важно для понимания тех нарушений, которые наблюдаются при патологии соединительной ткани. Изменение синтеза структурных гликопротеидов сказывается на регенерации и, в частности, на заживлении ран, имеет значение при атеросклерозе, нефрите и других заболеваниях.

Структурные гликопротеиды представляют интерес и в отношении их иммуногенности. Это важно при решении вопроса о том, какие компоненты соединительной ткани могут дать антигенный стимул при аутоиммунных заболеваниях, в том числе диффузных болезнях соединительной ткани. Установлено, что при парентеральном введении кроликам очищенных структурных гликопротеидов в крови появляются специфические антитела. Этими веществами можно индуцировать аллергические реакции замедленного типа у крыс и у морских свинок. Иногда антитела против структурных гликопротеидов обнаруживаются и человека. При этом следует иметь в виду то обстоятельство, что гликопротеиды широко распространены в природе и, в частности, содержатся в мембранах микроорганизмов. Поэтому антитела у человека могут появляться в результате микробной инфекции, а уже потом взаимодействовать с гликопротеидами его собственной соединительной ткани.

Нарушения волокнистых структур соединительной ткани. Коллаген

Структурным компонентом соединительной ткани являются коллагеновые волокна, состоящие в основном из коллагена. Основная функция коллагена заключается в том, чтобы поддерживать специфическую структуру органов и тканей в процессе развития организма. Способность коллагена упорядочивать и стабилизировать клеточные ансамбли, с которыми он контактирует, определяется тем, что он сам строго упорядочен и стабилен.

Биосинтез коллагена осуществляется в фибробластах и клетках неисчерченной мышечной ткани в соответствии с генетическим кодом. Информация, передаваемая через мРНК, реализуется в рибосомах в виде полипептидных цепей, которые затем уже внеклеточно претерпевают ряд превращений, ведущих к образованию зрелого нерастворимого коллагена (рис. 26.2). Знание этих этапов важно потому, что нарушение каждого из них может проявиться в виде различных заболеваний соединительной ткани наследственного и нена-

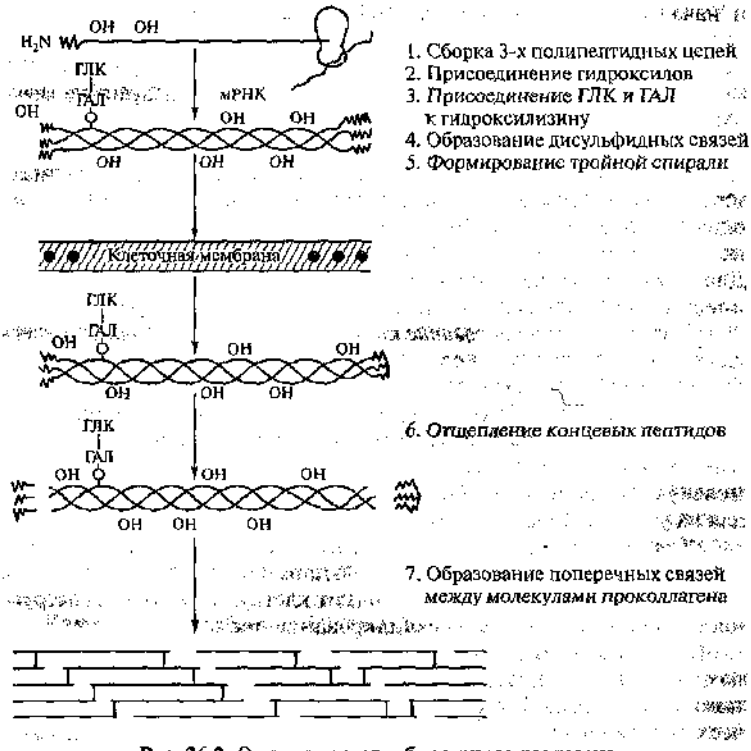


Рис. 26.2. Основные этапы биосинтеза коллагена.

следственного характера. Мутация гена, кодирующего синтез коллагена, может изменить аминокислотный профиль первичной полипептидной цепи, а это, в свою очередь, может отразиться на прочности всей фибриллы. При этом следует отметить, что коллагену свойственно особенное соотношение аминокислот и их расположение в цепи. Из всех аминокислот треть приходится на глицин, который занимает каждое третье место в полипептидной цепи. Естественно, что нарушение генетического кода, дефицит материала (глицина) или соответствующего фермента могут привести к нарушению синтеза всей молекулы коллагена.

Образовавшиеся в рибосомах первичные полипептидные цепи (α-цепи) далее проходят еще несколько этапов, четыре из которых можно назвать критическими, потому что нарушение именно их чаще всего приводит к патологическим последствиям.

I этап – гидроксилирование лизина и пролина. Присоединение к названным аминокислотным остаткам ОН-групп, необходимое для того, чтобы между тремя первичными аминокислотными цепями, объединенными между собой, возникли ковалентные связи и началась спирализация тройной молекулы. Для осуществления этого этапа необходимо наличие активных лизин- или пролингидроксилазы и кофактора аскорбиновой кислоты.

II этап – образование альдегидных группировок в результате дезаминирования лизина и оксилизина. Альдегидные группировки двух соседних α-цепей, взаимодействуя между собой, образуют поперечные ковалентные связи, необходимые для дальнейшей стабилизации молекул коллагена. Поперечные связи особенно нужны там, где одна фибрилла заканчивается и начинается другая и где они примерно на протяжении $^1/_4$ длины накладываются одна на другую. Для осуществления второго этапа синтеза коллагена необходимо присутствие лизиноксидазы и меди в качестве кофактора.

III этап – гликозилирование коллагена. Молекула коллагена всегда содержит некоторое количество углеводов в виде глюкозы или гликозилгалактозы. Эти углеводы присоединены к гидроксилизину. Реакция катализируется двумя ферментами – галактозилтрансферазой и гликозилтрансферазой. Значение присоединения углеводов еще не выяснено. Вероятно, оно играет роль в транспорте готовых молекул коллагена из фибробластов в межклеточное пространство, для их укладки и для дальнейших конформационных изменений.

IV этап – секреция коллагена в интерцеллюлярный матрикс. После того как коллаген прошел первые этапы синтеза и образовались тройные спирали, последние покидают клетку. Этот процесс затрудняется, если нарушено гидроксилирование пролина и лизина.

Контроль за синтезом коллагена осуществляется на всех его этапах. В рибосомах этот процесс ограничивается количеством свободного оксипролина. На последующих этапах он зависит от специфических ферментов, обеспечивающих гидроксилирование и гликозилирование.

На масштабы внутриклеточного синтеза коллагена влияет также его количество, находящееся вне клеток. В этом отношении определенное значение имеют теплопептиды, т.е. неспирализованные концы проколлагена, отщепляемые при созревании. В их действии на синтез коллагена в клетке наблюдается обратная зависимость, т.е. чем больше полипептидов вне клетки, тем меньше синтез.

Из неспецифических факторов, влияющих на синтез коллагена, следует назвать ионы кальция, железа, α-кетоглутарат, аскорбиновую кислоту. Цинга всегда ассоциируется с нарушением коллагенового метаболизма. В клеточных культурах скорбутных животных накапливается незрелый коллаген. Тот факт, что для реакции гидроксилирования требуется α-кетоглутарат, говорит о связи между синтезом коллагена и энергетикой клетки.

Коллаген после его секреции становится неотъемлемой частью межклеточного вещества. Хотя его взаимосвязь с другими, находящимися здесь, веществами еще полностью не изучена, известно, что структурно-функциональная роль коллагена, его участие в метаболизме зависят от среды, в которой он находится, т.е. от взаимосвязи с гликозаминогликанами и гликопротеидами.

В регуляции синтеза колагена принимают участие также гормоны. В экспериментах с применением радиоактивных изотопов показано, что у гипофизэктомированных животных синтез коллагена снижается. Кроме того, снижается сопротивление сухожилий к растяжению.

В таблице 9 приводятся данные о некоторых заболеваниях соединительной ткани, в основе которых лежат нарушения биосинтеза коллагена. Одни из этих болезней передаются по наследству, другие развиваются в результате недостатка кофакторов ферментов, участвующих в модификации коллагена (аскорбиновая кислота).

Молекулярная гетерогенность коллагена. Подобно тому как существует несколько типов гемоглобина, так существует и несколько генетически детерминированных типов коллагена. Это обусловлено тем, что в норме в фибробластах синтезируется пять первичных полипептидных цепей – α_1(I), α_1(II), α_1(III), α_1(IV) и α_2, которые отличаются друг от друга по набору аминокислот и другим признакам. Так, если в α_1(I)-цепи гидроксилировано только 5 из 30 остатков лизина, то в α_1(II)-цепи – 23 из 26. От этого, в свою очередь, зависит количество поперечных связей между цепями и количество связанных углеводов. Различная комбинация пяти первичных цепей в трехспиральных молекулах приводит к возникновению четырех типов коллагена.

Как видно из таблицы 10, коллаген типа I содержится в сухожилиях, костной ткани, коже, коллаген типа II – в хрящевой ткани. Коллаген типа III называют эмбриональным, потому что он обнаруживается в тканях плода, в опухолях. Этот же коллаген обычно находят и в сосудах. Базальная мембрана состоит из коллагена типа IV.

Таблица 9

Нарушения основных этапов синтеза коллагена и болезни, развивающиеся при них

Этапы образования коллагеновых структур	Значение этапа	Патохимические нарушения синтеза	Заболевание
Синтез молекулы коллагена: транскрипция и трансляция	Образование первичных структур	Дефект структурных генов, ответственных за синтез коллагена. Наследственное изменение первичной структуры.	Синдром Элерса–Данлоса; несовершенный остеогенез
		Ускоренный синтез коллагена	Келоид; цирроз печени; фиброз легкого
Посттрансляционные модификации: гидроксилирование пролина	Образование тройной спирали	Недостаток аскорбиновой кислоты – кофактора пролингидроксилазы	Цинга
гидроксилирование лизина	Гликозилирование и образование поперечных связей	Понижение активности лизингидроксилазы	Синдром Элерса–Данлоса
присоединение глюкозы и галактозы к гидроксилизину	*Образование коллагеновых фибрилл*	*Повышение активности* гликозилтрансфераз	*Сахарный диабет*
превращение проколлагена в коллаген		Недостаточная активность проколлагенпептидазы	Дерматоспараксис овец и крупного рогатого скота
окислительное дезаминирование лизина и оксилина	Образование поперечных связей	Недостаточная активность лизиноксидазы	Латиризм, синдром Марфана
ускоренный распад коллагена		Повышение активности коллагенолитических ферментов	Деструкция хряща при ревматоидном артрите

Молекулярная организация типов коллагена соответствует функциональной нагрузке, которую он несет в данном органе. Так, сухожилия испытывают нагрузку растяжением, и потому они состоят из параллельных толстых пучков коллагена типа I. Хрящевая ткань подвергается большому сдавлению, и потому архитектоника коллагена в ней иная; тонкие нити коллагена типа II имеют трехмерную пространственную конфигурацию и тесно связаны с гликопротеидами. Кожа и кровеносные сосуды должны обладать растяжимостью

Таблица 10

Генетические типы коллагена

Типы	Комбинация цепей	Местонахождение	Свойства
I	$[\alpha_1(I)]_2; \alpha_2$	Кожа, сухожилия, костная ткань	Сопротивление растяжению
II	$[\alpha_1(II)]_3$	Хрящевая ткань	Сопротивление сдавлению
III	$[\alpha_1(III)]_3$	Сосудистая стенка, опухоль, ткани плода	Гибкость, растяжимость во всех направлениях
IV	$[\alpha_1(IV)]_3$	Базальная мембрана	Проницаемость

во всех направлениях, поэтому комбинация коллагена типа I и типа III здесь является оптимальной. Молекулярная структура коллагена типа IV такова, что она обеспечивает главную функцию базальной мембраны – проницаемость.

Распределение типов коллагена по органам может меняться при патологии. Так, фибробласты или клетки неисчерченной мышечной ткани в результате мутации начинают синтезировать «не свой» коллаген. Например, при таком наследственном заболевании соединительной ткани, как синдром Элерса–Данлоса, в коже, аорте и кишках полностью отсутствует коллаген типа III. При другом наследственном заболевании – несовершенном остеогенезе (*osteogenesis imperfecta*) – в костной ткани обнаруживается коллаген типа III, тогда как в норме он отсутствует. Оба заболевания характеризуются резким нарушением биомеханических свойств соединительной ткани.

Появление в тканях не свойственных им типов коллагена наблюдается при действии различных патогенных факторов, влияющих на посттрансляционные этапы биосинтеза коллагена. При атеросклерозе, например, в стенке сосудов резко уменьшается количество свойственного им коллагена типа III. В воспаленных тканях, особенно в стадии пролиферации, увеличивается количество фетального коллагена типа III. Возможно, что в этом проявляется дедифференцировка клеток грануляционной ткани и приближение их по биосинтетическим возможностям к эмбриональной ткани. Наконец, патология коллагена может возникнуть от того, что нарушается соотношение между коллагенами и другими элементами соединительной ткани (кислыми гликозаминогликанами, гликопротеидами), которые оказывают модулирующее влияние на конформацию коллагена.

Экспериментальное моделирование болезней коллагена. Латиризм. Латиризм – заболевание, которое возникает у животных при скармливании им растения чины душистой (*Latirus odoratum*), а также при введении некоторых синтетических веществ – латирогенов (α-аминопропионитрил, семикарбазид, Д-пеницилламин). Проявляется заболевание в виде поражений соединительной ткани, нарушением

Таблица 11

Наследственные заболевания системы соединительной ткани

Название	Основные признаки
Синдром Элерса—Данлоса	Повышенная растяжимость кожи. Грыжи. Кифосколиоз. Разболтанность суставов
Синдром Марфана	Длинные тонкие конечности. Аневризма аорты. Грыжи. Эктопия хрусталика
Несовершенный остеогенез	Повышенная ломкость костей. Голубые склеры. Глухота (тонкая барабанная перепонка)
Мукополисахаридоз	Деформация скелета. Непропорционально малый рост. Помутнение роговицы. Гепатоспленомегалия

роста костей и хрящевой ткани. Грудная клетка таких животных деформирована, позвоночный столб искривлен, межпозвонковые диски уплощены, суставы «разболтаны». Сосуды утрачивают эластичность, образуются аневризмы. Пролиферация фибробластов при *этом повышена, но продуцируемый ими коллаген характеризуется* неправильным, неупорядоченным расположением. Смысл описанной экспериментальной модели состоит в том, что она имеет определенное сходство с заболеваниями соединительной ткани у людей (табл. 11). Что касается механизма действия латирогенов, то, по-видимому, он заключается в связывании латирогенами карбонильных групп аминокислот (лизина) и блокировании связи между ними и аминной группой лизина соседней α-цепи. Это уменьшает внутримолекулярные поперечные связи, столь важные для устойчивости *коллагена к действию ферментов и других повреждающих факторов* (колебания pH, температуры, радиация).

Распад коллагена. В норме коллаген характеризуется относительно низкой интенсивностью обмена. Период полураспада различных типов коллагена колеблется от нескольких дней до года. В деградации коллагеновых белков главную роль играет специальный фермент коллагеназа, расщепляющий молекулу коллагена на две неравные части. Дальнейший распад идет уже под влиянием обычных протеолитических ферментов, которые на нативный коллаген не *действуют.*

Антигенные свойства коллагена. Зрелый коллаген не обладает выраженным антигенным действием. Чтобы получить иммунный ответ, требуется вместе с коллагеном ввести животному стимулятор Фрейнда[1]. В этом отношении проколлаген более активен. Объясняется это тем, что молекулы проколлагена на обоих своих концах имеют неспирализованные участки (16 аминокислотных остатков на аминном конце и 25 на карбоксильном) — телопептиды. Допускают, что именно они несут на себе детерминантные

[1] Препарат, содержащий микобактерии и минеральные масла и обладающий способностью неспецифически усиливать иммунные реакции.

группы. Этих группировок в зрелом коллагене нет, так как его созревание вне клетки обязательно сопряжено с ферментативным отщеплением телопептидов. Возможно, что при денатурации коллагена, например, лизосомальными ферментами открываются другие детерминанты α-цепей, и коллаген приобретает большую антигенность.

ДИФФУЗНЫЕ БОЛЕЗНИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Диффузные болезни соединительной ткани (коллагенозы) представляют собой группу болезней, при которых наблюдается генерализованное поражение соединительной ткани. Это поражение может проявляться главным образом со стороны суставов (ревматоидный артрит), сердца (ревматизм), кожи (склеродермия) или сосудов (узелковый периартериит). Системная красная волчанка проявляется поражением всей соединительной ткани.

Этиология. Причинами болезни могут послужить инфекция, особенно стрептококковая, охлаждение, избыточная инсоляция, лекарственная непереносимость. Определенную роль играет наследственное предрасположение.

Патогенез. Диффузные болезни соединительной ткани являются типичным примером аутоиммунных болезней. Доказательствами этого являются содержание в крови антител, реагирующих с собственными тканями организма; скопление в пораженной ткани лимфоцитов и плазмоцитов; наличие в очаге поражения комплексов антиген–антитело; эффективность иммунодепрессантов.

Начинается процесс тем, что появившийся аутоантиген действует на иммунокомпетентные клетки, и они вырабатывают антитела против «своего». Вторая возможность возникновения болезни заключается в том, что под влиянием этиологического фактора лимфоциты так меняют свои свойства, что начинают реагировать на свое, как на чужое (запретные клоны). Это относится как к В-, так и Т-лимфоцитам. Антитела при этом образуются против всех элементов соединительной ткани, в том числе против ядерной ДНК и цельных ядер клеток. Что касается коллагена, то здесь возможна специфическая аутоиммунная реакция, но, как уже было сказано выше, вероятность этого невелика. Повреждение коллагена скорее объясняется тем, что циркулирующие в крови комплексы антиген–антитело при прохождении через сосудистую стенку задерживаются на базальной мембране, в состав которой входит коллаген. К комплексам антиген–антитело присоединяется комплемент, который вызывает дополнительное повреждение коллагена. Процесс усугубляется тем, что сюда устремляются нейтрофильные гранулоциты и другие клетки воспаления. Фагоцитируя комплексы, они сами после этого часто разрушаются, освобождая свои лизосомальные ферменты. Последние подвергают гидролитическому расщеплению белки, нуклеиновые кислоты и тем создают условия для появления новых аутоантигенов. Создается

своеобразный порочный круг, объясняющий системность поражения и длительность течения болезни.

Иммунологические расстройства при этом всегда сочетаются с нарушениями микроциркуляции. Иммунные комплексы, оседая на мембранах капиллярных сосудов, увеличивают их проницаемость. Контакт с поврежденной сосудистой стенкой активирует фактор Хагемана и кининовую систему. Выход фибрина за пределы сосуда и отложение его между коллагеновыми волокнами и внутри них приводят к фибриноидному набуханию, что является одним из самых характерных признаков диффузных болезней соединительной ткани.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Автоматизм сердца 409
  нарушения 409
Агранулоцитоз 376
Адаптация 36, 344
Адреналэктомия 558
Азотемия 286, 520
Азотистый баланс 281
  нарушения 281
Акромегалия 549
Алейкия 377
Аллергены 111
Аллергический прорыв 125
Аллергия 111
Алиментарный маразм 320
Алкалоз 288, 289, 294
Алкаптонурия 284
Альвеолокапиллярная блокада 457
Альвеолярная вентиляция 447
  нарушения 447
Альтерация 197
Альтернация сердечного ритма 415
Амилоидоз старческий 155
Аминоацидурия 298, 501, 525
Анальгезия 575
Анаплазия 222, 238
Анафилаксия 113, 124
Ангиогенин 238
Ангиопатия 265
Ангиостомия 498
Анемия 358
Анестезия 575
Антиген-ассоциированные заболевания 110
Антигены 91
  опухолей 243
Антиоксиданты 49, 137, 350
Анурия 517
Апноэ 467
Аритмия мерцательная 427
Артюса феномен 114
Астма бронхиальная 113, 126
Асфиксия 459
Асцит 514
Ателектаз 454
Атеросклероз 419
Атетоз 492
Атриальный натрийуретический фактор 296
Аутоаллергия 128
Аутоинтоксикация кишечная 51, 489
Афлатоксин 228
Ахолия 516
Ацидоз 289, 292
  внутриклеточный 142

Барьер (ы)
  биологические 89
  гематоэнцефалический 89
Беркитта лимфома 379
Болезнь (и) 19
  адаптации 564
  аддисонова (бронзовая) 559
  Альдера 110
  Базедова 554
  Барракера–Симонса 277
  гемолитическая новорожденных 362, 511
  Герса 268
  гипертоническая 431
  Гирке 268
  глютеновая 487
  Грейвса 554
  Дауна 64, 380
  желчно-каменная 514
  Иценко–Кушинга 559
  ишемическая сердца 404
  Кашина–Бека 475
  Конна 560
  Крона 487
  Минковского–Шоффара 362
  периоды развития 24
  принципы классификации 22
  Симмондса 549
  сывороточная 127
  Форбса 268
  язвенная желудка и двенадцатиперстной кишки 479
Боль 578
Бластопатия 71, 73
Блокада сердца 413
Брадипноэ 460

Бронхит 450, 453
Буферные системы организма 290

Вазопатия геморрагическая 384
Венкебаха–Самойлова периоды 414
Вентиляционно-перфузионные соотношения в легких 455
Вирусы онкогенные 228, 379
Водное отравление 300
Волюморецепторы 302
Воспаление 194

Гаметопатия 71
Гастрин 476, 491
Гастрит 477
Гематурия 520
Гемиплегия 585
Гемобластоз 379
Гемоглобин аномальный 362
Гемоглобинопатия 362
Гемостаз 383
нарушения 383
Гемофилия 385
Гейденгайна закон 474
Генетические маркеры 380
Гериатрия 146
Геронтология 146
Гигантизм 546
Гипералгезия 580
Гиперальдостеронизм 192, 507, 520, 560
Гипербария 55
Гипербилирубинемия 508
Гиперволемия 353
Гипер-γ-глобулинемия 500
Гипергидратация 300
Гипергликемия 257
Гиперемия
артериальная 162, 205
венозная 167, 206
Гиперестезия 576
Гиперкалиемия 309
Гиперкинез 477
Гиперкинезия 590
Гиперкоагуляция 386
Гиперлипемия 270
Гиперлипопротеинемия 279, 426
вторичная 426
первичная 426
Гипермагниемия 309
Гиперпаратиреоз 559
Гиперпноэ 461
Гиперпролактинемия 550
Гиперпротеинемия 287, 500
Гипертензия
артериальная 429
легочная 438
портальная 184
Гипертермия 40
Гипертиреоз 555
Гипертрофия миокарда 395
Гиперурикемия 287, 527
Гиперфункция сердца 391
Гиперхолестеринемия 280, 424
Гиперхолия 510
Гиперчувствительность замедленного типа 128
Гипестезия 575
Гиповолемия 352
Гипогликемия 258
Гипокалиемия 309
Гипокинез 477
Гипокинезия 590
Гипокоагуляция 387
Гипомагниемия 309
Гипопаратиреоз 559
Гипопротеинемия 287
Гипостенурия 523
Гипотензия артериальная 441
Гипотермия 38
Гипотиреоз 553
Гипофиз
гиперфункция 551
гипофункция 550
Гипохолия 483, 511
Гликогенозы 270
Гликозурия 262, 523
Гломерулонефрит 530
иммунокомплексный 532
нефротоксический 532
Голодание 311
лечебное 322
неполное 318
полное 312
частичное 319
Глотания нарушения 475
Гормоноиды 540

Дегенерация нерва 572
Дезаминирования нарушения 282
Декарбоксилирования нарушения 282
Декомпенсация сердца 397
Декомпрессия 56

Демпинг-синдром 476
Десенсибилизация 132
«Детренированное сердце» 409
Дефицит пульса 417
Дисбактериоз 490
Диспноэ 465
Диспротеинемия 287, 500
Дистрофия
  адипозогенитальная 551
  алиментарная 271
  нейрогенная 595
  печени жировая 497
Дисфагия 472
Дисхолия 512
Диффузия газов в легких
  нарушения 457
Дыхание внешнее 447
  апнейстическое 459
  гаспинг 460
  Куссмауля 462
  периодическое 463
Диабет
  несахарный 521, 551
  наследственный фосфатный почечный 523
  сахарный 260
Диатез 79
  астенический 80
  геморрагический 358, 383
  лимфатико-гипопластический 80
  нервно-артритический 80
  экссудативно-катаральный 80
Диафрагма
  нарушение функции 447
Дилатация сердца 391, 398

Евнухоидизм 563
Ерне гипотеза 130

Жировые кислоты, детергентное действие 139
Желтуха 508
  надпеченочная 509
  печеночная (паренхиматозная) 510
  подпеченочная (механическая, обтурационная) 512

Здоровье 18
Зоб эндемический 575

Идиосинкразия 127
Изостенурия 522
Изжога 479
Иммортализация клетки 236
Иммунная система 92
Иммуноглобулины 93
Иммунодепрессивные состояния 104
Иммунодефициты 98
Инициация опухоли 236
Инсулина рецепторы 263
Интерлейкины 188, 327
Инфантилизм 549
Инфаркт миокарда 401
Инфильтрация
  жировая 273, 315
Ионизирующее излучение 43
Ишемия 167

Калликреин 118, 202
Кальций
  нарушения обмена 310, 555
Канцерогенез
  мутационный 232
  эпигеномный 232
Кардиопатия электролитно-стероидная 403
Кариес зубов 472
Карликовость 549, 551
Кастрация 562
Кахексия
  гипофизарная 548
  паратиреопривная 555
  раковая 247
  сердечная 402
  тиреопривная 551
Квашиоркор 320
Квинке отек 109
Кейлоны 153, 170, 372
Кеннона закон денервации 593
Кетоацидоз 274
Кислотно-основное равновесие
  нарушения 291
Кишечное пищеварение
  нарушения 481
Климакс 562
Клубочковая фильтрация
  скорость 525
  увеличение 516
  уменьшение 515
Коарктация аорты 394
Коканцерогенез 239
Коллагенозы 618

Коллапс 446
Колит 488
Кома
  гиперкетонемическая 266, 495
  гиперосмолярная 267
  гипогликемическая 258
  печени 500
  почек 526
  при недостаточности надпочечников 559
Компенсация 37
  сердца 390
Комплемент
  нарушения 106
Конституция 74
Краевое состояние лейкоцитов 208
Кретинизм 259
Кровопотеря 353
Кровообращение в легких
  нарушения 181, 441, 456
Кроветворение, мегалобластический тип 367
Ксеростомия 468

Ларингоспазм 449
Латиризм 617
Латирогены 617
Лейкемоидная реакция 380, 385
Лейкоз 282
  острый 379, 382
  хронический 379, 382
Лейкопения 375
Лейконоэз 371
  неэффективность 373, 376
  угнетение 372
Лейкопоэтины 371
Лейкотриены 203
Лейкоцитарная формула 375
Лейкоциты
  дегенеративные изменения 379
  изменения в крови 373, 378
  нарушения 378
  пулы 374
Лейкоцитоз 373
  патогенез 374
Лизоцим
Лимфокины 120, 200
Липидозы 280
Липокаин 272
Липопротеины 280, 423
  атерогенные 423
  модифицированные 426
Лихорадка 324

Мак-Коя диета 160
Макрофаги 198, 607
Масса действующих нефронов (МДН) 529
Метастазирование опухолей 344
Мерцание
  желудочков 417
  предсердий 416
Миастения 585
Микроциркуляторные нарушения 185
  внесосудистые 190
  внутрисосудистые 186
Микседема 553
Миокарда повреждения некоронарогенные 402
Мозжечок
  нарушения функций 585, 588
Монокины 608
Муковисцидоз 480, 484
Мукополисахаридоз 268
Мутагены 60, 225, 381
Мутация 59, 232, 383

Надпочечные железы 558
  гиперфункция 560
  гипофункция 558
  дисфункция 560, 568
  острая 558
Наследственность патологическая 62, 65
Натрий
  нарушения обмена 308
Невесомость 58
Неврозы 601
Недостаточность
  дыхания 447
    влияние на организм 455
    обструктивная 447
    рестриктивная 449
  капиллярно-трофическая 188
  кровообращения 390
    при нарушении притока крови к сердцу 415
      функций сердца 389
      функций сосудов 445, 446
  лимфообращения 193
    динамическая 193
    механическая 193
    резорбционная 193

печени 497
почек 525
острая 527
тотальная 527
тубулярная 521
хроническая 529
сердца 391
острая 395
хроническая 400
Нейроэндокринные заболевания 551
Нейропептиды 490, 569
Нейросекреция 550
Непроходимость кишечника 488
Нервная система 569
вегетативная 596
нарушения функций 571, 572, 584
Нервная трофика 591
Нефрокальциноз 524
Нозология 18
Нормоволемия 353

Обезвоживание 297
Обмен веществ
нарушения регуляции 250
Обмена нарушения
белкового 280
аминокислот 282
наследственные 283
водно-минерального 295
жирового 269
наследственные 277
основного 255
углеводного 256
наследственные 267
энергетического 252
Одышка 465
Ожирение 272
Окислительные фосфорилирование
разобщение 254
Олигурия 517
Онкогены вирусные 234
Ожог 41
Опухоль 222
прогрессия 238
промоция 237
трансформация 230
Осморецепторы 296
Остеодистрофия генерализованная фиброзная 557
Отек 301
печеночный 499
Отрыжка 479

Пангипопитуитаризм 548
Панкреатит 484
Панцитопения 376
Парааллергия 130
Парабиоз 36, 571
Паралич
вялый 585
периферичный 585
рефлекторный 586
спастический 586
центральный 586
Параплегия 585
Парез 585
Паркинсонизм 590
Пародонтит 473
Патогенез 34
Патологическая физиология
определение 4
метод 6
Патологический процесс 24
Патологическое состояние 24
Пенетрантность генов 61
Предотек 307
Перекисное окисление липидов 136
Перикардит 418
Пиелонефрит 535
Пилороспазм 478
Пилоростеноз 478
Пирогены 325
Пиротерапия 338
Пневмоторакс 449
Повреждение клетки 136
интерфазное 136
митотическое 136
насильственное 136
необратимое 136
обратимое 136
острое 136
хроническое 136
цитопатическое 136
Подагра 264
Полидипсия 264
Полипноэ 461
Полиурия 517, 530
Полифагия 261, 277
Половые железы
гиперфункция 562
гипофункция 561
Паращитовидные железы

гиперфункция 557
гипофункция 556
Проводящая система сердца
нарушение 413, 416
Прогерия 157
Пролиферация 214
Простагландины 202
Простациклин 202
Протеинурия 519
Псевдогиперпаратиреоз 524
Псевдогипопаратиреоз 524

Радиотоксины 45
Рвота 477
Реактивность 82
иммунологическая 92
патологическая 84
физиологическая 84
Резистентность 85
Ренин-ангиотензинная система 436
Ригидность децеребрационная 588
Ритм сердца
альтернация 415
идиовентрикулярный 414
нарушения усвоения 415
трансформация 415

Свертывание крови
диссеминированное внутрисосудистое 175, 386
Селье теория 566
Сенсибилизация 113
Сепсис оральный 471
Синальбумин 262
Синапсы
нарушение функций 574
Синдром(ы)
адаптационный общий 566
адреногенитальный 561
ахолический 512
Броун-Секара 577
Вернера 157
Вискотта–Олдрича 103
геморрагический 360, 382
гепатолиенальный 495
гепаторенальный 495
Гетчинсона–Гилфорда 157
Гурлер 610
ДВС 175, 389
Дресслера 407
Дубина–Джонсона 510
Жильбера–Мейленграхта 509
Золлингера–Эллисона 475, 481
Иценко–Кушинга 559
Клайнфелтера 64
Криглера–Найяра 511
ленивых лейкоцитов 377
Луи-Бар 103
мальабсорбции 486
Маркио 610
Морганьи–Адамса–Стокса 414
нефротический 534
потери соли 561
приобретенного иммунодефицита 106, 377
резорбционно-некротический 407
Ротора 509
Тернера (Шерешевского–Тернера) 64
токсемический при патологии печени 501
тубулоинтерстициальный 525
Фанкони 525
холемический 502
Чедиака–Хигаси 109
Синканцерогенез 237
Сыворотка антиретикулярная цитотоксическая 607
Сладж-феномен 186
Соместезия 575
Спинной мозг
нарушения функций 586
Соединительная ткань как физиологическая система 603
Стаз 172
Старение
механизмы 158
модели 159
причины 157
Стеаторея 269
Стеноз привратника 478
Стоматит 470, 473
Стресс
эмоциональный 565, 601
Сосуды
емкостные 420
компенсационные 418
обмена 420
резистивные 419
Судороги
клонические 591
тонические 591

Сурфактантная система легких
нарушения 453

Талассемия 362
Тампонада сердца острая 418
Тахикардия пароксизмальная 412
Тахипноэ 461
Терминальные состояния 27
агония 27
преагония 27
смерть биологическая 28
клиническая 28
Термоанестезия 576
Тетания паратиреопривная 556
Тетраплегия 586
Типовые патологические процессы 24
Тиреоидэктомия 553
Толерантность
иммунологическая 94
нарушения 129
к углеводам 258
Тонус сосудов 418
Тошнота 478
Травма механическая 38
Трансаминирования нарушения 282
Трепетание предсердий 414
Тромбоз
генерализованный 175
локальный 174
Тромбоцитопатия 386
Тромбоцитопения 385

Уремия 529
Усвоение ритма
нарушения 414

Фагоцитоз 109, 210
Фактор(ы)
канцерогенные 225
роста нервов 474
роста эпидермиса 234
Хагемана 117
Фенилкетонурия 285
Феохромоцитома 563
Ферментопатия 61
Фетопатия 74
Фибрилляция
желудочков 416
предсердий 415
Фибринолиз 175, 388
Фистула
Экка–Павлова 497
Экка прямая 496
Фосфолипазы мембранные 138
Франка–Старлинга закон 393
Фрейнда стимулятор 618
Функции легких нереспираторные 468

Хейфлика лимит 169
Хлориды
нарушения обмена 309
Холемия 512
Холестаз 511
Хондродистрофия плода 474
Хорея 591
Хромосома филадельфийская 382
Хронаксия 572

Целиакия 487
Цианоз 167, 400

Шок
анафилактический 124, 445
гиповолемический 443
кардиогенный 444
ожоговый 41
панкреатический 483
септический 445
спинальный 585
токсический 444
травматический 443

Экстрасистолия 410
Экстремальные состояния 56
Экссудация 204
Эктопические очаги возбуждения сердца 410
Электротравма 42
Эмболия
большого круга кровообращения 183
воротной вены 184
малого круга кровообращения 181
Эмбриопатия 74
Эмиграция лейкоцитов 207
Эмоции 599
Эмфизема легких 450
Эндоцитоз ЛПНП рецептор-опосредованный 427
Энтерит 487
Энцефалопатия печеночная 502
Эпилепсия 590

Эритропения
абсолютная 359
относительная 359
Эритропоэз неэффективный 363
Эритропоэтин 353, 359
Эритроциты
изменения количественные 355
качественные 355
регенеративные 355
формы дегенеративные 355
Эритроцитоз 352, 356
Этиология
диалектико-материалистическое представление о причинности 31
кондиционализм 30
монокаузализм 30
Эупноэ 460

Ядерный сдвиг нейтрофильных гранулоцитов 376

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие 3

Введение (проф. *Н.Н.Зайко*) 4
Предмет и задачи патологической физиологии 4
Связь патологической физиологии с другими медицинскими науками, ее значение для клиники 5
Эксперимент как основной метод патологической физиологии 6

Исторический очерк развития патологической физиологии (проф. *Н.Н.Зайко* , проф. *Ю.В.Быць*) 10

Часть первая. НОЗОЛОГИЯ 18

Глава I. Общее учение о болезни (проф. *Н.Н.Зайко*) 18
Здоровье 18
Болезнь 19
Патологический процесс, патологическое состояние 23
Основные периоды (стадии) развития болезни 24

Глава II. Этиология и патогенез (проф. *Н.Н.Зайко*) 30
Этиология 30
Учение о патогенезе 33

Глава III. Патогенное действие факторов внешней среды (канд. мед. наук, доц. *Н.К.Симеонова*) 38
Действие механических факторов 38
Действие термических факторов 38
Действие электрического тока. Электротравма 42
Действие ионизирующего излучения 43
Повреждающее действие изменений атмосферного давления . . 53
Экстремальные состояния 55
Действие экстремальных факторов космического полета 56

Глава IV. Роль наследственности и конституции в патологии (канд. мед. наук, доц. *Н.К.Симеонова*) 59
Мутация 59
Наследственные болезни 61
Генетическое обследование 66
Принципы лечения и профилактики наследственных болезней 69
Патофизиология внутриутробного развития (проф. *Л.А.Попова*) 70

Роль конституции в патологии ... 74

Глава V. Реактивность и ее роль в патологии (проф. *Л.Я.Данилова*) ... 81
Общая характеристика ... 81
Резистентность. Виды. Взаимосвязь с реактивностью ... 84
Эволюция реактивности ... 85
Показатели и механизмы реактивности ... 87

Глава VI. Патологическая физиология иммунной системы (проф. *В.А.Горбань*) ... 91
Основные функции иммунной системы ... 91
Общие закономерности нарушений иммунной системы ... 97
Иммунодефицитные заболевания ... 99
Иммунодепрессивные заболевания ... 103
Нарушения систем, функционально сопряженных с иммунной системой ... 106
Антигенассоциированные заболевания ... 109

Глава VII. Аллергия (проф. *В.А.Горбань*) ... 111
Аллергические реакции немедленного типа ... 124
Аллергические реакции замедленного типа ... 127
Аутоаллергические заболевания ... 128
Парааллергия, гетероаллергия ... 130
Предупреждение аллергии. Гипосенсибилизация ... 132

Глава VIII. Повреждение клетки (проф. *А.В.Атаман*) ... 136

Глава IX. Старение (проф. *Г.М.Бутенко*) ... 145
Изменения в организме при старении ... 148
Старение и болезни ... 155
Причины и механизмы старения ... 157
Пути воздействия на старение ... 159

Часть вторая. ТИПИЧЕСКИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ... 162

Глава X. Патологическая физиология периферического кровообращения (проф. *Ю.В.Быць*) ... 162
Артериальная гиперемия ... 162
Венозная гиперемия ... 167
Ишемия ... 168
Стаз ... 173
Тромбоз ... 174
Эмболия ... 178

Глава XI. Нарушения микроциркуляции (проф. *Ю.В.Быць*) ... 185
Типические нарушения микроциркуляции ... 186

Внутрисосудистые нарушения ... 186
Нарушение проницаемости сосудов обмена ... 188
Внесосудистые нарушения ... 190

Глава XII. Воспаление (проф. *Н.Н.Зайко*) ... 194
Этиология ... 196
Патогенез ... 196
Стадии воспаления ... 196
Воспаление и иммунная реактивность организма ... 217
Классификация воспаления ... 218
Влияние на воспаление нервных и гуморальных факторов ... 219
Формирование общей теории воспаления ... 220
Значение воспаления для организма ... 221

Глава XIII. Опухоли (проф. *В.А.Горбань*) ... 222
Экспериментальное воспроизведение опухоли ... 222
Этиология ... 224
Патогенез ... 230
Особенности опухолевой ткани ... 238
Влияние опухоли на организм ... 246
Роль организма в опухолевом процессе ... 248

Глава XIV. Типические нарушения обмена веществ (проф. *Л.Я.Данилова*) ... 251
Нарушения регуляции обмена веществ ... 251
Нарушения энергетического обмена ... 252
Нарушения основного обмена ... 254
Нарушения углеводного обмена ... 256
Сахарный диабет ... 260
Наследственные нарушения углеводного обмена ... 267
Нарушения жирового обмена ... 269
Нарушения всасывания и выделения жиров ... 269
Нарушения транспорта жира и перехода его в ткани ... 270
Нарушения промежуточного жирового обмена ... 272
Нарушения обмена жира в жировой ткани ... 273
Наследственные нарушения жирового обмена ... 279
Нарушения белкового обмена (проф. *Л.А.Попова*) ... 280
Нарушения всасывания и синтеза белков ... 281
Нарушения обмена аминокислот ... 282
Нарушения конечных этапов белкового обмена ... 286
Нарушения белкового состава крови ... 287
Нарушения кислотно-основного состояния ... 288
Нарушения водно-электролитного обмена (проф. *О.И.Сукманский*) ... 296
Обезвоживание ... 297
Избыточное накопление воды в организме ... 300

Нарушения электролитного обмена 307
Глава XV. Голодание (проф. *Л.Я.Данилова*) 311
Классификация 311
Полное голодание 312
Неполное голодание 318
Частичное голодание 319
Лечебное голодание 322
Глава XVI. Лихорадка (проф. *Н.Н.Зайко*) 324
Экспериментальное изучение лихорадки 324
Этиология 325
Патогенез 326
Значение лихорадки 337
Глава XVII. Гипоксия (канд. мед. наук, доц. *Н.К.Симеонова*) 340
Виды гипоксии 340
Патогенез 342

Часть третья. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ 351

Глава XVIII. Патологическая физиология системы крови (канд. мед. наук, доц. *И.И.Потоцкая*) 351
Общая характеристика патологических изменений в системе крови 351
Нарушения общего объема крови 352
Кровопотеря 353
Патологические изменения эритроцитов 355
Эритроцитоз 356
Анемия 358
Постгеморрагическая анемия 359
Гемолитическая анемия 360
Анемия, обусловленная нарушением эритропоэза 364
Железодефицитная анемия 364
B_{12}- и фолиеводефицитная анемия 366
Анемии, обусловленные нарушением активности ферментов, участвующих в эритропоэзе. Железорефрактерная анемия 368
Гипопластическая (апластическая) и мегапластическая анемии 369
Патологические изменения лейкоцитов 370
Нарушение лейкопоэза 371
Количественные и качественные изменения лейкоцитов в крови 373
Лейкоцитоз 373
Лейкопения 375

Нарушение соотношения зрелых и незрелых форм лейкоцитов в крови ... 377
Дегенеративные изменения лейкоцитов в крови ... 378
Лейкоз ... 379
Нарушение гемостаза ... 383
Понижение свертывания крови ... 383
Повышение свертывания крови ... 386
Глава XIX. Патологическая физиология системного кровообращения (проф. *Г.М.Бутенко*) ... 388
Расстройства кровообращения, связанные с нарушением функции сердца ... 389
Недостаточность сердца ... 390
Недостаточность сердца, вызванная перегрузкой. Механизмы компенсации ... 390
Недостаточность сердца при повреждении миокарда ... 402
Нарушение ритма сердца ... 409
Недостаточность кровообращения при нарушении притока крови к сердцу ... 417
Расстройства кровообращения, связанные с нарушением функции сосудов (проф. *Ю.В.Быць*) ... 418
Патологические изменения в сосудах компенсирующего типа. Атеросклероз ... 420
Патологические процессы в сосудах резистивного типа ... 430
Артериальная гипертензия ... 430
Легочная гипертензия ... 440
Артериальная гипотензия ... 441
Шок ... 442
Коллапс ... 446
Глава XX. Патологическая физиология внешнего дыхания (проф. *В.А.Михнев*) ... 447
Недостаточность дыхания ... 447
Нарушения альвеолярной вентиляции ... 447
Нарушения легочного кровотока ... 454
Нарушение общих и регионарных вентиляционно-перфузионных отношений в легких ... 455
Нарушения диффузии газов в легких ... 457
Влияние недостаточности внешнего дыхания на организм ... 458
Нарушения регуляции внешнего дыхания ... 460
Нарушения нереспираторных функций легких ... 468
Глава XXI. Патологическая физиология пищеварения (проф. *О.И.Сукманский*) ... 471
Нарушения пищеварения в полости рта ... 471
Кариес зубов ... 471

Пародонтоз 473
Нарушение функций слюнных желез 473
Нарушения глотания 475
Нарушения пищеварения в желудке 475
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки 479
Нарушения кишечного пищеварения 483
Панкреатит 484
Нарушение мембранного пищеварения, всасывательной и выделительной функций кишечника 486
Нарушение двигательной функции кишечника 488
Нарушения выработки гормонов пищеварительной системы 490

Глава XXII. Патологическая физиология печени (канд. мед. наук, доц. *И.И.Потоцкая*) 494
Общая характеристика патологических процессов в печени 494
Печеночная недостаточность 496
Нарушение метаболической функции печени 499
Нарушение защитной функции печени 502
Нарушение желчеобразовательной и желчевыделительной (экскреторной) функции печени 505
Патофизиологические синдромы, обусловленные нарушением желчеобразования и желчевыделения 508
Нарушение гемодинамики, эритропоэза и свертывания крови при патологии печени 514

Глава XXIII. Патологическая физиология почек (проф. *Ю.В.Быць*) 516
Нарушение основных функций почек 517
Нарушение функций клубочков нефронов 517
Нарушение функций канальцев 521
Недостаточность почек 526
Общая характеристика основных синдромов и заболеваний почек 530
Гломерулонефрит 530
Нефротический синдром 534
Пиелонефрит 535
Последствия нарушений недиуретических функций почек ... 536

Глава XXIV. Патологическая физиология эндокринной системы (*проф. А.Г.Резников*) 538
Этиология и патогенез эндокринных нарушений 538
Нарушения функций гипоталамо-гипофизарной системы. Нарушения функций гипофиза 548
Нейроэндокринные заболевания 551

Нарушения функций других эндокринных органов.
Нарушения функций щитовидной железы 552
Нарушения функций околощитовидных желез 556
Нарушения функций надпочечников 558
Нарушения функций половых желез 562
Стресс и общий адаптационный синдром 564

Глава XXV. Патологическая физиология нервной системы (проф. *В.А.Михнев*) 568
Общая этиология и патогенез нарушений деятельности нервной системы 568
Нарушение функций нервных клеток и проводников 571
Нарушения функций синапсов 573
Нарушения чувствительности 576
Боль 578
Нарушения двигательной функции нервной системы 585
Нервная трофика и дистрофический процесс (проф. *Н.Н.Зайко*) 592
Нарушения функций вегетативной нервной системы 597
Экспериментальное изучение эмоциональных реакций и их нарушений 599

Глава XXVI. Патологическая физиология соединительной ткани (проф. *Н.Н.Зайко*) 605
Соединительная ткань как единая система 605
Нарушения структуры и функций соединительной ткани 608
Диффузные болезни соединительной ткани (коллагенозы) ... 619

Предметный указатель 621

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДпресс-информ» ВЫСЫЛАЕТ НАЛОЖЕННЫМ ПЛАТЕЖОМ КНИГИ

Аболмасов Н.Г. «Ортодонтия».
Аболмасов Н.Г., Аболмасов М.М., Бычков В.А., Аль-Хаким А. «Ортопедическая стоматология».
«Азбука пломбировочных материалов». Под ред. *Л.А.Дмитриевой.*
Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. «Гестоз: теория и практика».
Анкин Л.Н., Анкин Н.Л. «Травматология».
Аронов Д.М., Лупанов В.П. «Функциональные пробы в кардиологии».
Ахмина Н.И. «Антенатальное формирование здоровья ребенка».
Беер Р. «Иллюстрированный справочник по эндодонтологии». Пер. с нем.
Беер Р., Баумани М., Ким С. «Эндодонтология». Иллюстрированный атлас. Пер. с англ.
Беликов В.Г. «Фармацевтическая химия».
Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. *«Терапия вирусных инфекций».*
Белозеров Ю.М. «Детская кардиология. Наследственные синдромы».
Белозеров Ю.М. «Детская кардиология».
Биллер Х. *«Практическая неврология». Том 2. Лечение.* Пер. с англ.
«Биполярные аффективные расстройства: диагностика и лечение». Под ред. *С.Н.Мосолова.*
Блюк Б. «УЗИ внутренних органов». Пер. с нем.
Блюк Б., Шахшаль Г., Шмидт Г. «Гастроскопия». Пер. с нем.
Бойд Л. «Стоматологические инструменты». Иллюстрированный справочник. Пер. с англ.
Брильман Д., Коэн С. «Неврология». Пер. с англ.
«Ваш ребенок от рождения до школы». Под ред. *Н.А.Скворцова.*
Вихрадова Т.Ф. «Атлас по стоматологическим заболеваниям у детей».
Вихляева Е.М. «Постменопаузальная терапия».
Волошин П.В., Тайклин В.И. «Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга».
Волчков В.А., Игнатов Ю.Д., Страшнов В.И. «Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии».
Вольф Г.Ф., Ратейчак Э.М., Ратейчак К. «Пародонтология. Атлас по стоматологии». Пер. с англ.
Воронин К.В., Потапов В.А., Правосудович А.Н. «Акушерское обследование».
Воронов А.П., Лебеденко И.Ю., Воронов И.А. *«Ортопедическое лечение больных с полным отсутствием* зубов».
Гажонова В.Е. «Ультразвуковая диагностика в гинекологии. 3D».
Гильзутдинов И.А., Хасанов Р.Ш. «Опухоли гормонально-зависимых и гормонопродуцирующих органов».
«Гинекология от пубертата до постменопаузы». Под. ред. *Э.К.Айламазяна.*
Гнезницкий В.В. «Вызванные потенциалы мозга в клинической практике».
Гнезницкий В.В. «Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография».
Голота В.Я. «Эпонимы в акушерстве и гинекологии».
Голота В.Я., Бевзюк В.А. «Гинекология».
Голубев В.Л., Вейн А.М. «Неврологические синдромы».
Грабб Н.Р., Ньюби Д.Е. «Кардиология». Пер. с англ.
Гребенев А.Л., Шептулин А.А. «Непосредственное исследование больного».
Григорьев К.И. «Педиатрия».
Гусев Е.И., Никифоров А.С., Гехт А.Б. *«Лекарственные средства в неврологической клинике».*
Гусева С.А., Вознюк В.П. «Болезни системы крови». Справочник.
Гутман Дж.Л., Думша Т.С., Ловдэл П.Э. «Решение проблем в эндодонтии». Пер. с англ.
Дагтад М.С., Керзон М.Е.Дж., Фэйл С.А. и др. «Лечение и реставрация молочных зубов». Пер. с англ.
Дарвей Э., Чу Т. «Акне». Пер. с англ.
Демидова А.В. «Анемии».
Демичев И.П., Тарасов А.Н. «Диагностика и криохирургия костных кист».
Де'Черни А.Х. «Акушерство и гинекология. Т. 1. Акушерство». Пер. с англ.
Джекобсон Дж. Л., Джекобсон А.М. «Секреты психиатрии». Пер. с англ.
Дженсон Н.Дж.А. «Частичные съемные протезы». Пер. с англ.
Джонс П.Б., Бакли Н.Ф. «Шизофрения». Пер. с англ.
Дзяк Г.В., Клигуненко Е.Н., Спасарь В.И., Ехалов В.В. «Фракционированные и нефракционированные гепарины в интенсивной терапии».
Дмитриев Г.А. *«Лабораторная диагностика бактериальных урогенитальных инфекций».*
Дмитриева Л.А., Романов А.Е., Царев В.Н. «Клинические и микробиологические аспекты применения реставрационных материалов и антисептиков в комплексном лечении заболеваний пародонта».
Дорра В., Рубенс Д.Дж. *«Секреты ультразвуковой диагностики».* Пер. с англ.
Дубиле П.М. «Атлас по ультразвуковой диагностике в акушерстве и гинекологии». Пер. с англ.
Дюк Дж. «Секреты анестезии». Пер. с англ.
«Европейское руководство по лечению дерматологических болезней». Под ред. *А.Д.Кацамбаса, Т.М.Лотти.* Пер. с англ.
Епифанов В.А. «Артроз суставов кисти и стопы».
Епифанов В.А. «Восстановительное лечение при заболеваниях и повреждениях позвоночника».
Епифанов В.А. «Медицинская реабилитация».
Епифанов В.А. «Остеохондроз позвоночника».
Епифанов В.А. «Реабилитация больных, перенесших инсульт».
Епифанов В.А. *«Реабилитация неврологических больных».*
Есилевский Ю.М. «Патогенез пиелонефрита».
Есилевский Ю.М. «География органов мочеполовой системы».
Ефимов Ю.В., Мухаев Х.Х. *«Местное обезболивание в клинической стоматологии».*

Жидков Ю.Б., Колотилов Л.В. «Инфузионно-трансфузионная терапия при инфекционных болезнях у детей и взрослых».
Жмуров В.А. «Психические нарушения».
«Заболевания эндодонта, пародонта и слизистой оболочки полости рта». Под ред. *А.К.Иорданишвили.*
Зенков Л.Р. «Фармакорезистентные эпилепсии».
Зильбер А.П. «Этюды критической медицины».
Зильбер А.П. «Этюды медицинского права и этики».
Зильбер А.П. «Этюды респираторной медицины».
Зиновьев Н.М. «Душевные болезни в картинах и образах. Психозы, их сущность и формы проявления».
Зиц С.В. «Диагностика и лечение застойной сердечной недостаточности».
Иванова Н.А. «Если у ребенка астма».
Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. «Болезни пищевода и желудка».
Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Клюшников С.А. «Наследственные атаксии и парезы».
«Инсульт: диагностика, лечение, профилактика». Под ред. *З.А.Суслиной, М.А.Пирадова.*
«Инфекции в акушерстве и гинекологии». Под ред. О.В.Макарова, В.А.Алешкина, Т.Н.Савченко.
Калыков А.С. «Реабилитация неврологических больных».
Камышников В.С. «Карманный справочник врача по лабораторной диагностике».
Камышников В.С. «О чем говорят медицинские анализы».
Кански Дж.Дж., Милевски С.А., Дамато Б.Э., Тэйнер В. «Заболевания глазного дна». Пер. с англ.
Каштан Т.В. «Пропедевтика детских болезней».
Карр Ф., Риццотти Х., Фройнд К., Кэхен С. «Акушерство, гинекология и здоровье женщины». Пер. с англ.
Кларк У.Дж. «Ортодонтическое лечение парными блоками». Пер. с англ.
Классен И.А. «Практическая психотерапия».
Клёмин В.А. «Диагностическая модель челюсти».
Клёмин В.А. «Зубные коронки из полимерных материалов».
Клёмин В.А., Борисенко А.В., Ищенко И.В. «Морфофункциональная и клиническая оценка зубов с дефектами твердых тканей».
«Клиническая аллергология». Под ред. *Р.М.Хаитова.*
«Клиническая лабораторная диагностика». Сост. *В.Н.Ослопов, А.Р.Садыкова, Р.А.Абдулхаков.*
Князева Т.А., Бадтиева В.А. «Физиобальнеотерапия сердечно-сосудистых заболеваний».
Козявка Г.П., Слесаренко С.В., Радзиховский А.П., Поветкина Н.Е., Шейман Б.С. «Ожоговая интоксикация».
Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф. «Биохимические исследования в клинике».
Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф. «Биохимические показатели в клинике внутренних болезней».
Корчагина В.В. «Лечение кариеса зубов у детей раннего возраста».
Корячкин В.А., Страшков В.И. «Анестезия и интенсивная терапия». Справочник.
Краснопольский В.И., Буянова С.Н. «Генитальные свищи».
Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А. «Гнойная гинекология».
Кроуфод М.Х. «Диагностика и лечение в кардиологии». Пер. с англ.
Ксембаев С.С., Ямашев И.Г. «Острые одонтогенные воспалительные заболевания челюстей».
Кулаков В.И., Шмаков Г.С. «Миомэктомия и беременность».
Куликенков О.С. «Фармакология и физиология силы».
Курьянова Н.И. «Двусторонняя оптическая нейропатия».
Ламли Ф. «Практическая клиническая эндодонтия». Пер. с англ.
Латфуллин И.А., Подольская А.А. «Основы диагностики заболеваний органов дыхания».
Лебеденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Антоник М.М., Ступников А.А. «Клинические методы диагностики функциональных нарушений зубочелюстной системы».
Левой Б. «201 секрет успешной работы частной стоматологической клиники». Пер. с англ.
Лея Ю.Я. «Оценка результатов клинических анализов крови и мочи».
Лобовкина Л.А., Романов А.М. «Алгоритм эстетической реставрации передних и боковых зубов».
Людько А.В. «Хирургическая андрология».
Маев И.В., Самсонов А.А. «Болезни двенадцатиперстной кишки».
Мазанкова Л.Н., Халиф И.Л., Водилова О.В. «Болезнь Крона у детей».
Максимовский Ю.М., Ульянова Т.В., Заболотская Н.В. «Современные пломбировочные материалы в клинической стоматологии».
Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф. «Сепсис».
Мартынчик А.Н., Маев И.В., Янушевич О.О. «Общая нутрициология».
Мёллер Т.Б., Райф Э. «Атлас секционной анатомии человека. На примере КТ- и МРТ-срезов. Т. 1. Голова и шея». Пер. с англ.
Мёллер Т.Б., Райф Э. «Норма при КТ- и МРТ-исследованиях». Пер. с англ.
Мёллер Т.Б., Райф Э. «Укладки и режимы при магнитно-резонансной томографии». Пер. с англ.
Менделевич В.Д. «Наркозависимость и коморбидные расстройства поведения».
Менделевич В.Д. «Психиатрическая пропедевтика».
«Метаболический синдром». Под ред. *Г.Е.Ройтберга.*
Мирошников В.М. «Важнейшие проблемы урологии».
Мирошников В.М. «Лекарственные растения и препараты растительного происхождения в урологии».
Михайлов М.К., Тухбатуллин М.Г. «Эхография в диагностике цирроза печени».
Мументалер М., Маттле Х. «Неврология». Пер. с нем.
Мурашко В.В., Струтынский А.В. «Электрокардиография».
«Нагрузочные ЭКГ-тесты: 10 шагов к практике». Под ред. А.Л.Сыркина.
Назаренко Т.А. «Синдром поликистозных яичников».
Назаренко Т.А. «Стимуляция функции яичников».
Нелоступ А.В., Благова О.В. «Как лечить аритмии».
Николаев А.И., Цепов Л.М. «Практическая терапевтическая стоматология».

Николаев А.И., Цепов Л.М., Михеева Е.А. «Санитарно-гигиенический режим в терапевтических стоматологических кабинетах (отделениях)».
«Норма в медицинской практике». Сост. *А.В.Литвинов.*
«Общая врачебная практика: неотложная медицинская помощь». Под ред. *С.С.Вялова, С.А.Чорбинской.*
«Общий уход в терапевтической клинике». Под ред. *В.Н.Ослопова.*
Ольшанская Ю.В., Домрачева Е.В. «Хромосомные перестройки при острых лейкозах».
Ослопов В.Н., Салыкова А.Р., Шамкина А.Р. «Схема истории болезни».
«Основы перинатологии». Под ред. *Н.Н.Шабалова* и *Ю.В.Цведева.*
«Основы экономики здравоохранения». Под ред. *И.Н.Вишнякова, В.А.Минаева.*
«Пародонтит». Под ред. проф. *Л.А.Дмитриевой.*
Парсонс П., Винер-Кронин Дж.П. «Секреты неотложной помощи». Пер. с англ.
Парсонс П., Хеффнер Дж. «Секреты пульмонологии». Пер. с англ.
Паслер Ф.А., Виссер Х. «Рентгенодиагностика в практике стоматолога». Пер. с нем.
«Патологическая физиология». Под ред. *Н.Н.Зайко, Ю.В.Быця.*
«Патология шейки матки и генитальные инфекции». Под ред. *В.Н.Прилепской.*
Петерсен Э.Э. «Инфекции в акушерстве и гинекологии». Пер. с англ.
Петрова Н.Г., Вишняков Н.И., Балохина С.А., Тентина Л.А. «Основы маркетинга медицинских услуг».
«Поликлиническая гинекология». Под ред. *В.Н.Прилепской.*
Попелянский А.Я. «Клиническая пропедевтика мануальной медицины».
Попелянский Я.Ю. «Головокружения и взор».
Попелянский Я.Ю. «Ортопедическая неврология (вертеброневрология)».
Поцков В.А., Нестерова О.В., Решетняк В.Ю., Аверцева И.Н. «Стоматологическое материаловедение».
«Практическая гинекология». Под ред. *В.Н.Кумакова, В.Н.Прилепской.*
«Практическое руководство по клинической гинекологии». Под ред. *И.С.Сидоровой, Т.В.Окуневичковой.*
«*Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней*». *Под ред. Э.К.Айламазяна, В.С.Баранова.*
Прилепская В.Н. «Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика».
Прокоп М., Галански М. «Спиральная и многослойная компьютерная томография». В 2 томах. Пер. с англ.
«Пропедевтика внутренних болезней». Под ред. *В.Т.Ивашкина, А.Л.Шептулина.*
«Простатит». Под ред. *П.А.Щепелева.*
Проффит У.Р. «Современная ортодонтия». Пер. с англ.
Пушкарь Д.Ю. «Радикальная простатэктомия».
Пушкарь Д.Ю., Веруткин А.Г. «Эректильная дисфункция: кардиологические аспекты».
Райдер Т. «Работа для медиков за рубежом». Пер. с англ.
Райт Дж., Старки П.Э., Гарднер Д.Э. «Управление поведением детей на стоматологическом приеме». Пер. с англ.
Рафмелл Р. Дж., Нид Дж.М., Вискоуми К.М. «Регионарная анестезия». Пер. с англ.
Рогаткин Д.А., Билинская И.Ю. «Избранные вопросы физики для физиотерапевтов».
Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. «Внутренние болезни. Система органов пищеварения».
Роузвил С.К. «Гинекология». Пер. с англ.
«Руководство по клинической анестезиологии». Под ред. *Б.Дж.Полларда.* Пер. с англ.
«Руководство по контрацепции». Под ред. *В.Н.Прилепской.*
Рэфтери Э.Т. «Дифференциальный диагноз». Пер. с англ.
Рэфтери Э.Т. «Хирургия». Пер. с англ.
Салова А.В. «Восстановление контактных областей зубов с помощью матричных систем».
Самгин М.А., Халдин А.А. «Простой герпес».
Сапин М.Р. «Иммунная система, стресс и иммунодефициты».
Сапин М.Р., Никитюк Д.Б., Шнецов Э.В. «Карманный атлас анатомии человека».
Седбет М.С., Кронин К. «Секреты неотложной педиатрии». Пер. с англ.
Сидоров П.И. «Наркологическая превентология».
Сидоров П.И., Дерягин Г.Б. «Сексуальное поведение и паспорт».
Сидоров П.И., Ишеков Н.С., Соловьев А.Г. «Соматогенез алкоголизма».
Сидоров П.И., Ишекова Н.И., Соловьев А.Г. «Коррекция избыточной массы тела».
Сидоров П.И., Соловьев А.Г., Дерягин П.И. «Правовая ответственность медицинских работников».
Сидоров П.И., Соловьев А.Г., Новикова И.А. «Психосоматическая медицина».
Сидорова И.С., Макаров И.О. «Методы исследования при беременности и в родах».
Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко П.А. «Внутриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода».
Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко П.А. «Внутриутробная инфекция: диагностика, профилактика и лечение».
Скворцов И.А. «Детство нервной системы».
Скворцов И.А., Ермоленко М.А. «Развитие нервной системы у детей в норме и патологии».
Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. «Нервные болезни».
Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А., Тиссен Т.П. «Спинальная анингоневрология».
Снежневский А.В. «Общая психопатология».
Снежневский А.В. «Шизофрения. Цикл лекций 1964 г.».
Соколовский Е.В., Савичева А.М., Домейка М., Айламазян Э.К., Беляева Т.В. «Инфекции, передаваемые половым путем».
Соловьев М.М. «Пропедевтика хирургической стоматологии».
Солтоски П.Р., Карамацукян Х.Л., Салерно Т.А. «Секреты кардиохирургии». Пер. с англ.
Сомов Е.Е. «Клиническая анатомия органа зрения человека».
Сомов Е.Е. «Клиническая офтальмология».
«Справочник врача-невролога». Под ред. акад. РАМН, проф. *А.А.Скоромца.*
Спалтон Д.Дж. «Атлас по клинической офтальмологии».

Стручацкий В.М., Маланова Т.Б., Арсланян К.Н. «Физиотерапия в практике акушера-гинеколога».
Струтынский А.В. «Электрокардиограмма: анализ и интерпретация».
Струтынский А.В. «Эхокардиограмма: анализ и интерпретация».
Струтынский А.В., Баранов А.П., Ройтберг Г.Е., Гацоленков Ю.П. «Основы семиотики заболеваний внутренних органов».
Супиев Т.К. «Гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области».
Супиев Т.К., Зыкеева С.К. «Травмы челюстно-лицевой области у детей».
Сью Д.И., Винч Дж. «Интенсивная терапия: современные аспекты». Пер. с англ.
Табеева Д.М. «Практическое руководство по иглорефлексотерапии».
Тимербулатов В.М., Фаязов Р.Р., Хасанов А.Г. и др. «Хирургия абдоминальных повреждений».
Тимербулатов М.В., Хасанов А.Г., Фаязов Р.Р., Каюмов Ф.А. «Органосохраняющая и миниинвазивная хирургия селезенки».
Трезубов В.Н., Жулёв Е.Н., Мишнёв Л.М. «Ортопедическая стоматология. Прикладное материаловедение».
Трезубов В.Н., Мишнёв Л.М., Незнанова Н.Ю., Фишев С.Б. «Ортопедическая стоматология. Технология лечебных и профилактических аппаратов».
Трезубов В.Н., Фалеев Р.А. «Планирование и прогнозирование лечения больных с зубочелюстными аномалиями».
Трезубов В.Н., Щербаков А.С., Мишнёв Л.М. «Ортопедическая стоматология. Пропедевтика и основы частного курса».
Триумфов А.В. «Тоническая диагностика заболеваний нервной системы».
Тронстад Л. «Клиническая эндодонтия». Пер. с англ.
Тэйлор Дж.Дж. «Основы кардиологии». Пер. с англ.
Уилсон П. «Гинекологические заболевания». Иллюстрированный справочник. Пер. с англ.
Уильямз Г., Пикап Дж. «Руководство по диабету». Пер. с англ.
Улитовский С.Б. «Гигиенический уход при воспаленном пародонте».
Улитовский С.Б. «Индивидуальная гигиена полости рта».
Фаткуллин И.Ф., Галимова И.Р. «Кесарево сечение».
Фаткуллин И.Ф., Зубаиров Д.М. «Наследственные и приобретенные дефекты системы гемостаза в акушерско-гинекологической практике».
Филимонов В.И. «Физиологические основы психофизиологии».
Фишер Ю. «Локальное лечение боли». Пер. с нем.
Фламмер Дж. «Глаукома». Пер. с англ.
Хайман Х., Кельнер У., Фёрстер М. «Атлас по ангиографии глазного дна». Пер. с англ.
Хаше В. «Офтальмология». Пер. с нем.
Хачкурузов С.Г. «УЗД внематочной беременности».
Хачкурузов С.Г. «Ультразвуковое исследование при беременности раннего срока».
Хеппериш М.Дж., Босуславски Ж., Сакко Р.Л. «Инсульт». Пер. с англ.
Хобкек Дж.А., Уотсон Р.М., Сили Л.Дж. «Руководство по дентальной имплантологии». Пер. с англ.
Холден К., Остлер Л. «Экзема и контактный дерматит». Пер. с англ.
Хэбиф Т.П. «Кожные болезни. Диагностика и лечение». Пер. с англ.
Цепов Л.М., Николаев А.И. «Диагностика, лечение и профилактика заболеваний пародонта».
Чен П.Т.К., Гоулдстайн М., Роузенвэкс З. «Секреты репродуктивной медицины». Пер. с англ.
Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Поваляев А.В. «Лечебная бронхоскопия в комплексной терапии заболеваний органов дыхания».
Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Черепащев Д.П., Поваляев А.В. «Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки».
Чернеховская Н.Е., Федченко Г.Г., Андреев В.Г., Поваляев А.В. «Рентгеноэндоскопическая диагностикака заболеваний органов дыхания».
Чидикин В.Н. «Новейшие технологии в эстетической стоматологии».
Шабалов Н.П. «Неонатология». В 2 томах.
Шабалов Н.П., Любименко В.А., Пальчик А.Б., Ярославский В.К. «Асфиксия новорожденных».
Шамарин Т.Г., Шамарина Т.Т. «Организм человека: самообновление и саморегуляция».
Шмидседер Дж. «Эстетическая стоматология».
Штульман Д.Р., Левин О.С. «Неврология».
Эдейр О.В. «Секреты кардиологии». Пер. с англ.
Эллер К., Дайл Б. «Экстракоронарное шинирование». Пер. с англ.
Яцкий Н.А., Седов В.М., Морозов В.П. «Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки».

Для получения книг или полного каталога (вкладывать подписанный конверт) отправьте *заявку. Количество и ассортимент книг не ограничивается.*
Заказав книгу по почте, вы получаете каталог литературы, предлагаемой нашим издательством к продаже. Отсылать заявку по адресам:

1. 105062, г. Москва, а/я 63, издательство «МЕДпресс-информ»;
e-mail: vivanoff@mtu-net.ru

2. *Для жителей Украины:* 21037, г. Винница, а/я 4539
e-mail: maxbooks@svitonline.com

3. *Для жителей Белоруссии:*
210015, г. Витебск, а/я 170; e-mail: belmedkniga@tut.by

4. *Для жителей Поволжья:*
420088, г. Казань, а/я 73; e-mail: erudit@mi.ru; тел. (843) 236-32-29

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Учебник

Под ред. проф. ***Н.Н.Зайко*** и проф. ***Ю.В.Быця***

Главный редактор: *В.Ю.Кульбакин*
Ответственный редактор: *Е.Г.Чернышова*
Редактор: *М.Н.Ланцман*
Корректор: *Г.М.Боровых*
Компьютерный набор и верстка: *С.В.Шацкая, А.Ю.Кишканов*

ISBN 5-98322-467-0



Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.
Подписано в печать 30.05.08. Формат 84×108/32.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 20 п.л.
Гарнитура Таймс. Тираж 5000 экз. Заказ №2594

Издательство «МЕДпресс-информ».
119992, Москва, Комсомольский пр-т, д. 42, стр. 3
Для корреспонденции: 105062, Москва, а/я 63
E-mail: office@med-press.ru
www.med-press.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов
в ОАО «Типография «Новости»
105005, Москва, ул. Фр. Энгельса, 46