ТОМ I

Патофизиология

(общая и клиническая патофизиология)

в двух томах

Под редакцией члена-корреспондента РАН,
профессора ***Г.В. Порядина***

Рекомендовано в качестве учебника
для студентов учреждений высшего медицинского образования
Центральным координационным методическим советом
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО
МОСКВА
2022

УДК 616-092(075.8)
ББК 52.5я73
П20

Рецензенты

П.Ф. Литвицкий — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой патофизиологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

С.В. Чаусова — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей патологии МБФ ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Авторский коллектив

Сотрудники ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России:

Г.В. Порядин, почетный профессор РНИМУ, д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии;
Ж.М. Салмаси, профессор, д.м.н., зав. кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии;
О.Д. Мишнев, профессор, д.м.н., зав. кафедрой патологической анатомии и клинической патанатомии;
М.И. Панина, профессор, д.м.н., профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии;
Л.Ю. Семенова, доцент, д.м.н., профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии;
Т.И. Сашкина, доцент, д.б.н., доцент кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии;
Н.Л. Богуш, доцент, к.м.н., доцент кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии;
А.Ю. Божедомов, доцент, к.м.н., доцент кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии;
О.В. Калинина, доцент, к.м.н., доцент кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии;
Т.Ю. Ручинская, доцент, к.б.н., доцент кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии;
Ю.В. Шарпань, доцент, к.м.н., доцент кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии;
Г.П. Щелкунова, доцент, к.м.н., доцент кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии;
Н.В. Хамнагдаева, к.м.н., ст. преподаватель кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии.

Иллюстрации

Т.В. Макаров, ст. преподаватель кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

П20 **Патофизиология (общая и клиническая патофизиология)** : В 2 т. Т. I : Учебник для студентов учреждений высшего медицинского образования / [Г.В. Порядин и др.] ; под ред. чл.-корр. РАН, проф. Г.В. Порядина. — Москва : ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2022. — XVI + 580 с.

ISBN 978-5-9986-0472-0
ISBN 978-5-9986-0475-1 (Т. I)

В учебнике представлены материалы по истории становления и развития патофизиологии, основные вопросы общей и клинической патофизиологии, включающие такие понятия, как этиология, патогенез, основные проявления и исходы патологических процессов и заболеваний, принципы лечения и профилактики основных синдромов, патологических процессов и заболеваний в соответствии с современными тенденциями развития фундаментальной и клинической медицины.

Для облегчения усвоения материала в каждой главе приведены резюме, отражающие ключевые положения изложенного материала, в конце каждой главы — контрольные вопросы и клинико-патофизиологические задачи для самоподготовки студентов.

Первый том включает материалы по разделам «Общая нозология» и «Типовые патологические процессы».

Второй том посвящен клинической патофизиологии.

Учебник написан в соответствии с официально утвержденной программой преподавания.

Для студентов и аспирантов всех факультетов медицинских вузов.

УДК 616-092(075.8)
ББК 52.5я73

ISBN 978-5-9986-0472-0
ISBN 978-5-9986-0475-1 (Т. I)

© Порядин Г.В. и др., 2022
© Оформление. ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2022

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Краткое оглавление

ТОМ 1

Список сокращений
Предисловие
История становления и развития патофизиологии в России

Раздел I. ОБЩАЯ НОЗОЛОГИЯ

Глава 1. Введение в патофизиологию
Глава 2. Общее учение о болезни (общая нозология)
Глава 3. Общая этиология. Общий патогенез. Общий саногенез
Глава 4. Роль реактивности и резистентности организма в развитии патологии
Глава 5. Патофизиология биоритмов
Глава 6. Болезнетворное действие факторов внешней среды на организм человека
Глава 7. Болезнетворное действие психоактивных веществ на организм человека
Глава 8. Болезнетворное влияние факторов внутренней среды на организм человека

Раздел II. ТИПОВЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ
Часть 1. Функции клеток и тканей при повреждении

Глава 9. Патофизиология повреждения клетки
Глава 10. Патофизиология гемореологии, периферического кровообращения и микроциркуляции
Глава 11. Острое и хроническое воспаление
Глава 12. Ответ острой фазы. Лихорадка
Глава 13. Патофизиология инфекционного процесса
Глава 14. Патофизиология эндотелиальной дисфункции
Глава 15. Гипоксия
Глава 16. Патофизиология опухолевого роста. Канцерогенез

Часть 2. Патофизиология типовых нарушений обмена веществ

Глава 17. Патофизиология энергетического и основного обмена
Глава 18. Патофизиология белкового обмена
Глава 19. Патофизиология углеводного обмена
Глава 20. Патофизиология липидного обмена
Глава 21. Метаболический синдром
Глава 22. Патофизиология обмена витаминов
Глава 23. Патофизиология водно-электролитного обмена
Глава 24. Патофизиология кислотно-основного состояния

Предметный указатель

ТОМ 2

Список сокращений
Предисловие

Раздел III. КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ (ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ И ОРГАНОВ)

Глава 25. Патофизиология нервной системы
Глава 26. Патофизиология эндокринной системы
Глава 27. Патофизиология иммунной системы
Глава 28. Патофизиология кровообращения и лимфообращения
Глава 29. Патофизиология системы крови
Глава 30. Патофизиология сердечно-сосудистой системы
Глава 31. Патофизиология системы внешнего дыхания
Глава 32. Патофизиология орофациальной области
Глава 33. Патофизиология желудочно-кишечного тракта
Глава 34. Патофизиология печени
Глава 35. Патофизиология почек
Глава 36. Патофизиология экстремальных состояний
Глава 37. Патофизиология репродуктивной системы
Глава 38. Патофизиология специальных органов чувств: зрения, слуха, равновесия

Список литературы
Предметный указатель

Оглавление

Список сокращений . . . . . **xi**
Предисловие . . . . . **xiv**
История становления и развития патофизиологии в России *(Г.В. Порядин)* **1**
Морфологическое направление в патологии 1
Экспериментально-физиологическое направление в патологии 3
Физико-химическое направление в патологии 6
Гистофизиологическое направление в патологии 8
Общебиологическое направление в патологии 9
Направление нервизма в патологии 14
Клинико-экспериментальное интеграционное направление в патологии 16
Раздел I. ОБЩАЯ НОЗОЛОГИЯ **21**
Глава 1. Введение в патофизиологию *(Г.В. Порядин)* **23**
1.1. Предмет, цель и задачи патофизиологии 23
1.2. Основные методы патофизиологии. Требования, предъявляемые к моделям болезней 25
1.3. Место патофизиологии в высшем медицинском образовании 31
Вопросы для повторения 34
Глава 2. Общее учение о болезни (общая нозология) *(Г.В. Порядин)* **35**
2.1. Современные представления о болезни 35
2.2. Классификация болезней 42
2.3. Формы и стадии развития болезни 43
2.4. Исходы болезни 44
Вопросы и задачи для повторения 47
Глава 3. Общая этиология. Общий патогенез. Общий саногенез *(Г.В. Порядин)* **49**
3.1. Общая этиология 49
3.1.1. Причины болезней 49
3.1.2. Современные представления о причинности в патологии 53
3.1.3. Условия возникновения и развития болезней 54
3.2. Общий патогенез 56
3.2.1. Определение понятия «патогенез» 56
3.2.2. Основное звено и «порочный круг» в патогенезе болезней 57
3.2.3. Защитно-компенсаторные процессы 58
3.3. Общий саногенез 59
Вопросы и задачи для повторения 62
Глава 4. Роль реактивности и резистентности организма в развитии патологии *(Г.В. Порядин)* **63**
4.1. Определение понятия «реактивность организма» 63
4.2. Классификация и характеристика основных видов реактивности 64
4.3. Резистентность организма 70
4.4. Факторы, определяющие реактивность (резистентность) 72
4.5. Основные механизмы реактивности (резистентности) организма. Принципы воздействия на реактивность 76
Вопросы и задачи для повторения 79
Глава 5. Патофизиология биоритмов *(Г.В. Порядин, Ю.В. Шарпань)* **81**
5.1. Классификация биоритмов 82
5.2. Влияние биоритмов на отдельные физиологические процессы организма человека . . 85
5.3. Ритмогенные детерминанты в регуляции биоритмов 87
5.4. Патофизиология десинхронозов 90
5.5. Хрономедицинские принципы в клинической практике 96
Вопросы и задачи для повторения 100

Глава 6. Болезнетворное действие факторов внешней среды на организм человека *(Г.В. Порядин, Ю.В. Шарпань, Г.П. Щелкунова)* **103**
6.1. Общее понятие о патогенных факторах внешней среды 103
6.2. Повреждающее действие на организм физических патогенных факторов 105
6.2.1. Механические факторы 105
6.2.2. Термические факторы 108
6.2.3. Электрическая энергия 111
6.2.4. Ионизирующее излучение 113
6.2.5. Лучи солнечного спектра 118
6.2.6. Шум и ультразвук 121
6.2.7. Изменения барометрического давления 123
6.2.8. Факторы космического полета 126
6.3. Действие на организм химических патогенных факторов 129
6.4. Роль биологических патогенных факторов 132
6.5. Роль социальных патогенных факторов 136
Вопросы и задачи для повторения 140

Глава 7. Болезнетворное действие психоактивных веществ на организм человека *(Г.В. Порядин, Ю.В. Шарпань)* **143**
7.1. Медико-социальное значение злоупотребления психоактивными веществами . . . 143
7.2. Механизмы токсического действия этанола 144
7.2.1. Патофизиологическая характеристика хронического алкоголизма 146
7.2.2. Полиорганные последствия хронического алкоголизма 150
7.3. Патогенетические механизмы наркоманий и токсикоманий 155
7.4. Принципы терапии острого отравления этанолом. Лечение и профилактика зависимости от психоактивных веществ 161
Вопросы и задачи для повторения 163

Глава 8. Болезнетворное влияние факторов внутренней среды на организм человека *(Г.В. Порядин)* **165**
8.1. Роль возраста в возникновении и развитии патологии 165
8.2. Роль конституции организма в развитии патологии. Понятие, классификация и характеристика основных конституциональных типов 169
8.3. Роль наследственности в развитии патологии 173
8.3.1. Причины, патогенез, классификация, методы изучения наследственной патологии 174
8.3.2. Характеристика наследственных болезней. Лечение и профилактика 180
8.3.3. Генные и хромосомные болезни 182
8.3.4. Мультифакториальные болезни 188
8.3.5. Генетические болезни соматических клеток. Болезни с нетрадиционным типом наследования 189
8.3.6. Принципы лечения и профилактики наследственных болезней и заболеваний с наследственным предрасположением 191
Вопросы и задачи для повторения 194

Раздел II. ТИПОВЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ **197**

Часть 1. Функции клеток и тканей при повреждении **197**

Глава 9. Патофизиология повреждения клетки *(О.В. Калинина)* **199**
9.1. Классификация видов повреждения клетки 199
9.2. Механизмы повреждения клетки 201
9.2.1. Повреждение мембран клетки и внутриклеточных структур 202
9.2.2. Повреждение энергетического обеспечения клетки 207
9.2.3. Повреждение процессов, контролирующих пластическое обеспечение клетки и деятельность ядра 214
9.2.4. Повреждения рецепторного аппарата клетки и внутриклеточной регуляции ее функций 214
9.3. Нарушение структуры и функции внутриклеточных органелл при повреждении . . 214

9.4. Основные типы гибели клеток . . . 218
9.4.1. Некроз . . . 219
9.4.2. Апоптоз . . . 219
9.4.3. Анойкис . . . 220
9.4.4. Аутолиз . . . 221
9.4.5. Аутофагия . . . 221
9.4.6. Пироптоз . . . 222
9.4.7. Нетоз . . . 222
9.4.8. Корнификация . . . 223
9.4.9. Энтоз . . . 223
9.4.10. Митотическая катастрофа . . . 223
Вопросы и задачи для повторения . . . 224

Глава 10. Патофизиология гемореологии, периферического кровообращения и микроциркуляции *(Н.Л. Богуш)* . . . **227**
10.1. Реологические свойства крови в норме и патологии . . . 227
10.2. Гемореологические расстройства: феномен, принципы коррекции нарушений . . . 230
10.3. Система микроциркуляции . . . 232
10.4. Расстройства микроциркуляции . . . 238
10.4.1. Артериальная гиперемия . . . 238
10.4.2. Венозная гиперемия . . . 241
10.4.3. Стаз . . . 243
10.4.4. Ишемия . . . 244
10.4.5. Тромбоз . . . 246
10.4.6. Эмболия . . . 246
Вопросы и задачи для повторения . . . 248

Глава 11. Острое и хроническое воспаление *(Н.Л. Богуш)* . . . **251**
11.1. Общее понятие, причины воспаления . . . 251
11.2. Патогенез острого воспаления и его симптомов (сосудистые изменения) . . . 253
11.3. Медиаторы воспаления . . . 258
11.4. Основные эффекты медиаторов воспаления . . . 264
11.5. Эмиграция лейкоцитов периферической крови в очаг воспаления . . . 268
11.6. Фагоцитоз . . . 272
11.7. Пролиферативные процессы в очаге воспаления . . . 274
11.8. Механизмы затяжного течения острого воспаления . . . 276
11.9. Хроническое воспаление (мононуклеарное, первично хроническое) . . . 277
11.10. Биологическое значение воспаления . . . 280
11.11. Принципы противовоспалительной терапии . . . 282
Вопросы и задачи для повторения . . . 283

Глава 12. Ответ острой фазы. Лихорадка *(Ж.М. Салмаси)* . . . **285**
12.1. Медиаторы ответа острой фазы . . . 286
12.2. Механизмы развития ответа острой фазы . . . 288
12.3. Механизм развития лихорадки при ответе острой фазы . . . 289
12.4. Влияние ответа острой фазы на белковый состав крови, гемостаз. Развитие нейтрофилии . . . 294
12.5. Механизмы резорбции кости и хряща, развития кахексии и стрессовой реакции. Функция фибробластов при ответе острой фазы . . . 295
12.6. Роль медиаторов ответа острой фазы в развитии септического или эндотоксического шока, в защите от опухоли и ионизирующего излучения . . . 297
Вопросы и задачи для повторения . . . 299

Глава 13. Патофизиология инфекционного процесса *(Г.В. Порядин)* . . . **301**
13.1. Инфекционный процесс: понятие, виды, этиология (инфекционные агенты), условия возникновения . . . 301
13.2. Возможные механизмы повреждения тканей инфекционными агентами, противоинфекционная резистентность . . . 305
13.3. Патогенез инфекционного процесса. Периоды течения . . . 311

13.4. Бактериемия и септицемия. Системные реакции организма на инфекции 314
13.5. Принципы терапии инфекционного процесса 316
Вопросы и задачи для повторения 318

Глава 14. Патофизиология эндотелиальной дисфункции *(Г.В. Порядин)* 319
14.1. Функции эндотелия 319
14.2. Эндотелиальная дисфункция 324
14.2.1. Современные представления об эндотелиальной дисфункции, причины, патогенез, последствия 324
14.2.2. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней 329
Вопросы и задачи для повторения 334

Глава 15. Гипоксия *(Г.В. Порядин)* 335
15.1. Общее понятие о гипоксии 335
15.1.1. Классификация и механизмы развития гипоксических состояний 336
15.1.2. Экзогенная гипоксия 337
15.1.3. Эндогенная гипоксия 340
15.2. Общий патогенез гипоксии 345
15.3. Компенсаторно-приспособительные реакции при гипоксии 346
15.4. Нарушения в организме при гипоксии 348
15.5. Основные принципы профилактики и терапии гипоксических состояний 351
Вопросы и задачи для повторения 353

Глава 16. Патофизиология опухолевого роста. Канцерогенез *(О.Д. Мишнев)* 355
16.1. Опухоль как проявление патологии роста и дифференцировки тканей 355
16.2. Терминология и классификация опухолей. Сравнительная характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей 357
16.3. Фоновые и предопухолевые заболевания. Предрак 360
16.4. Биологический атипизм злокачественных опухолей 362
16.4.1. Автономность опухолевого роста 363
16.4.2. Генетические изменения, возникающие в опухолевых клетках. Опухолевая прогрессия 365
16.4.3. Клеточный атипизм, анаплазия. Биохимический атипизм 367
16.4.4. Инвазия тканей и метастазирование 370
16.5. Системное влияние опухоли на организм и симптомы опухолевой болезни. Паранеопластический синдром. Раковая кахексия 372
16.6. Теории канцерогенеза и общие механизмы опухолевой трансформации клетки . . 374
16.7. Антибластомная резистентность организма: возможности и ограничения. Опухоль и иммунитет. Патофизиологические основы современной таргетной терапии опухолей 385
Вопросы и задачи для повторения 389

Часть 2. Патофизиология типовых нарушений обмена веществ 391

Глава 17. Патофизиология энергетического и основного обмена *(Г.В. Порядин)* 393
17.1. Нарушения энергетического обмена 393
17.2. Основной обмен и его изменения в патологии 395
Вопросы и задачи для повторения 397

Глава 18. Патофизиология белкового обмена *(М.И. Панина)* 399
18.1. Общие представления об обмене белков 399
18.1.1. Эндокринная и нервная регуляция белкового обмена 402
18.2. Нарушения обмена белков первичного (экзогенного) происхождения 404
18.2.1. Увеличенное (избыточное) поступление белков 404
18.2.2. Избыточное поступление аминокислот 404
18.2.3. Недостаточное поступление белков 405
18.2.4. Белковая недостаточность первичного происхождения, связанная с дефицитом незаменимых аминокислот 411
18.2.5. Неправильные соотношения аминокислот в белках пищи и изменение нормальных отношений аминокислот при всасывании из ЖКТ 412

18.3. Нарушения обмена белков вторичного (эндогенного) происхождения 412
18.3.1. Нарушения переваривания белков в ЖКТ 412
18.3.2. Нарушения трансмембранного транспорта аминокислот 415
18.3.3. Нарушения межуточного обмена аминокислот 416
18.3.4. Нарушение синтеза белков 420
18.3.5. Нарушение белкового состава крови 421
18.3.6. Нарушение конечного этапа обмена белков и аминокислот 425
18.4. Нарушение обмена нуклеиновых кислот (пуриновых и пиримидиновых оснований) . . 428
Вопросы и задачи для повторения 433

Глава 19. Патофизиология углеводного обмена *(Н.Л. Богуш)* **435**
19.1. Общий патогенез нарушений углеводного обмена 435
19.1.1. Нарушение переваривания и всасывания углеводов в пищеварительном тракте . . 436
19.1.2. Нарушение синтеза и расщепления гликогена. Гликогенозы 437
19.1.3. Нарушения межуточного обмена углеводов в тканях 439
19.2. Нарушение процессов регуляции углеводного обмена 440
19.2.1. Гипогликемия, гипогликемическая кома 445
19.2.2. Гипергликемия 447
19.3. Сахарный диабет 447
19.3.1. Современное определение и классификация форм сахарного диабета 447
19.3.2. Патогенез инсулиновой недостаточности при СД1 448
19.3.3. Патогенез инсулиновой недостаточности при СД2 451
19.3.4. Характер обменных нарушений при сахарном диабете 454
19.3.5. Патогенез острых (диабетические комы) и хронических (поздних) осложнений сахарного диабета 458
19.3.6. Диагностика сахарного диабета 463
19.3.7. Общие принципы терапии сахарного диабета 464
Вопросы и задачи для повторения 465

Глава 20. Патофизиология липидного обмена *(Ж.М. Салмаси)* **467**
20.1. Нарушение переваривания и всасывания липидов в пищеварительном тракте . . . 467
20.2. Нарушение транспорта липидов и их утилизации тканями 468
20.2.1. Гиперлипемии 471
20.2.2. Гипо- и алипопротеинемии 473
20.3. Роль нарушений липидного обмена в патогенезе атеросклероза 474
20.4. Стеатоз печени 476
20.5. Нарушения промежуточного обмена липидов 476
20.6. Нарушение обмена липидов в жировой ткани 478
Вопросы и задачи для повторения 483

Глава 21. Метаболический синдром *(Т.И. Сашкина, А.Ю. Божедомов)* **485**
21.1. Структурные и функциональные особенности инсулиновых рецепторов 486
21.2. Понятие об инсулинорезистентности 489
21.3. Ожирение как звено патогенеза метаболического синдрома 490
21.4. Патогенез дислипопротеинемии, артериальной гипертензии и роль эндотелиальной дисфункции при метаболическом синдроме 493
21.5. Метаболический синдром и нарушения гемостаза, пуринового обмена, функции печени, реактивности дыхательных путей 495
21.5.1. Метаболический синдром и нарушения гемостаза 495
21.5.2. Подагра как заболевание, ассоциированное с инсулинорезистентностью 497
21.5.3. Метаболический синдром и патология печени и желчевыводящих путей 497
21.5.4. Метаболический синдром и бронхиальная астма 498
21.6. Стоматологические проявления метаболического синдрома 499
21.7. Метаболический синдром у детей 501
21.7.1. Принципы лечения метаболического синдрома у детей 501
21.8. Принципы профилактики и терапии метаболического синдрома 502
Вопросы и задачи для повторения 504

Глава 22. Патофизиология обмена витаминов *(Г.В. Порядин)* **507**
22.1. Витамины: определение. Классификация 507
22.2. Типовые формы нарушений обмена витаминов 509
22.3. Недостаточность жирорастворимых витаминов 510
22.3.1. Гиповитаминоз A 510
22.3.2. Гиповитаминоз D 511
22.3.3. Гиповитаминоз E 512
22.3.4. Гиповитаминоз K 513
22.4. Недостаточность водорастворимых витаминов 513
22.4.1. Гиповитаминоз C 513
22.4.2. Гиповитаминоз B_1 515
22.4.3. Гиповитаминоз B_2 516
22.4.4. Гиповитаминоз B_3 516
22.4.5. Гиповитаминоз B_5 517
22.4.6. Гиповитаминоз B_6 517
22.4.7. Гиповитаминоз B_{12} 518
22.5. Гипервитаминозы 519
Вопросы и задачи для повторения 522

Глава 23. Патофизиология водно-электролитного обмена *(Г.П. Щелкунова)* **523**
23.1. Содержание воды в организме и механизмы регуляции водного баланса. Виды нарушений водного обмена 523
23.2. Причины, патогенез, виды и последствия гипо- и гипергидратации организма . . . 530
23.3. Отек: виды, патогенез, принципы коррекции 536
Вопросы и задачи для повторения 543

Глава 24. Патофизиология кислотно-основного состояния *(Г.П. Щелкунова)* **545**
24.1. Роль буферных систем в регуляции кислотно-основного состояния 546
24.2. Физиологические механизмы регуляции кислотно-основного состояния 548
24.3. Взаимосвязь кислотно-основного состояния с обменом воды и электролитов 552
24.4. Основные показатели (компоненты) кислотно-основного состояния 553
24.5. Основные формы нарушений кислотно-основного состояния 556
24.5.1. Ацидоз респираторный 557
24.5.2. Ацидоз метаболический 559
24.5.3. Алкалоз респираторный 565
24.5.4. Алкалоз метаболический 566
24.6. Смешанные нарушения кислотно-основного состояния 568
Вопросы и задачи для повторения 570

Предметный указатель **571**

Список сокращений

ААТ — аутоантитела
АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АДГ — антидиуретический гормон
АДФ — аденозиндифосфат
АКГТ — адренокортикотропный гормон
АКР — активные кислородсодержащие радикалы
АМФ — аденозинмонофосфат
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АР — анионная разница
АТ — антитело
АТФ — аденозинтрифосфат
АУК — ацетоуксусная кислота
АФК — активные формы кислорода
БОМК — β-оксимасляная кислота
БПЗ — болезни патологической зависимости
БСК — белок, связывающий кальций
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ГАМК — γ-аминомасляная кислота
ГД — гидростатическое давление
ГДФ — гуанозиндифосфат
ГКСФ — гранулоцит-колониестимулирующий фактор
ГТФ — гуанозинтрифосфат
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ГЭРБ — гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь
ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДМБА — диметилбензантрацен
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖЕЛ — жизненная емкость легких
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИАП — ингибитор активатора плазминогена
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИЛ — интерлейкин
ИМТ — индекс массы тела
ИП — инфекционный процесс
ИР — инсулинорезистентность
ИРС — субстрат инсулинового рецептора
ИФН-α — интерферон-α
ИФН-β — интерферон-β
ИФН-γ — интерферон-γ
КОС — кислотно-основное состояние
КРФ — креатинфосфат
ЛОГ — 5-липоксигеназа

ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
ЛПС — липополисахариды
ЛТ — лейкотриен
МАК — мембраноатакующий комплекс комплемента
МК — мочевая кислота
МНС — главный комплекс гистосовместительности
МОС — минутный объем сердца
МС — метаболический синдром
НАД — никотинамиддинуклеотид
НАДН — восстановленная форма никотинамиддинуклеотида
НАДФ — никотинамиддинуклеотидфосфат
НЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты
ООФ — ответ острой фазы
ОПН — острая почечная недостаточность
ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 секунду
ОЦК — объем циркулирующей крови
ПАВ — психоактивные вещества
ПГ — простагландин
ПНФ — предсердный натрийуретический фактор
ПОЛ — перекисное окисление липидов
ПССП — пероральные сахароснижающие препараты
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКВ — протеинкиназа В
РНК — рибонуклеиновая кислота
СД — сахарный диабет
СД1, 2 — сахарный диабет типа 1, 2
СЖК — свободные жирные кислоты
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
СТГ — соматотропный гормон
ТАГ — триацилглицериды
ТК — тирозинкиназа
ТТГ — тиреотропный гормон
ТФР — трансформирующих фактор роста
ТХ — тромбоксан
УФ — ультрафиолетовое (излучение)
ФАТ — фактор активации тромбоцитов
ФНО — фактор некроза опухоли
ФНО-α, -β — фактор некроза опухоли альфа, бета
ФСГ — фоликулостимулирующий гормон
ФХН-А — фактор хемотаксиса для нейтрофилов

ФХЭ-А — фактор хемотаксиса для эозинофилов
ХБП — хроническая болезнь почек
ХПН — хроническая почечная недостаточность
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
ЦВД — центральное венозное давление
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС — центральная нервная система
ЦОГ — циклооксигеназа
ЭГД — эффективное гидростатическое давление
ЭЦ — эндотелиоцит
ЭЦМ — экстрацеллюлярный матрикс
ЭЭГ — электроэнцефалограмма
ЮГА — юкстагломерулярный аппарат почек
CD — *cluster of differentiation*, кластер дифференцировки
FABP — *Fatti acid-binding protein*, белок, связывающий жирные кислоты
GSK — *glycogen synthase*, гликогенсинтаза
Ig — *immunoglobulin*, иммуноглобулин
MDSC — *myeloid derived suppressor cells*, супрессорные клетки миелоидного происхождения
MHC-I, -II — *Major Histocompatibility Complex class I, II*; главный комплекс гистосовместительности класса I и II
MMR — *Mismatch Repair System*, нарушение системы репарации ошибочно спаренных оснований ДНК
MSI — *Microsatellite Instability*, микросателлитная нестабильность опухоли
MSS — *Microsatellite Stable*, микросателлитная стабильность опухоли
NET — *Neutrophil Extracellular Trap*, нейтрофильные внеклеточные ловушки
NO — *nitric oxide*, оксид азота
PAMP — *Pathogen-associated molecular patterns*, патогенассоциированные молекулярные паттерны
PRRs — *Pattern recognition receptors*, паттерн-распознающие рецепторы
TLR — *Toll-like receptor*, толл-подобные рецепторы

Предисловие

Значение фундаментальной подготовки в общем образовании и становлении врача невозможно переоценить. Это положение особенно усиливается в свете новой концепции подготовки специалистов-медиков, регламентированной государственными образовательными стандартами 3-го поколения по медицинским специальностям и внедряемой в рамках нового учебного плана медицинскими вузами России. Патофизиология — один из важнейших компонентов успешной, всесторонней и глубокой подготовки врача. Кроме того, аккумулируя в себе новые экспериментальные и клинические данные, она служит основой для пересмотра уже устоявшихся теоретических воззрений в различных областях биологии и медицины, привнося в них свои взгляды и концепции.

Все это особенно остро ставит вопрос о необходимости своевременного обновления учебной и учебно-методической литературы по патофизиологии для студентов в процессе освоения ими медицинских знаний, помогающей им критически оценить и систематизировать накопленную информацию. Настоятельная потребность в такой литературе нашла свое отражение в издании в последние годы различными коллективами патофизиологов учебников, учебных пособий и руководств. Каждый из этих учебников, написанный лично автором или коллективом под его редакцией, отличается не только стилем изложения, но и состоянием науки в соответствующий период ее развития. Естественно, что в учебниках приоритетными были и остаются разделы, отражающие направления научных и педагогических школ, руководимых ведущими патофизиологами страны.

Наличие нескольких учебников по патофизиологии, авторами которых являются ведущие специалисты, для медицинских вузов не носит конкурентного характера, а напротив, позволяет изучающему этот предмет студенту или врачу, познакомиться с разными точками зрения и особенностями изложения того или иного вопроса. Учащийся вправе сам решать, какой учебник для него наиболее приемлем: в этом заключается один из принципов высшего образования.

Основываясь на опыте ведущих отечественных и зарубежных патофизиологических коллективов, своем опыте преподавания патофизиологии в одном из ведущих медицинских вузов, мы решились предложить собственное видение изложения патофизиологии, не ставя перед собой цели кардинального изменения структуры учебника, выдержавшей испытание многими десятилетиями.

Развитие медицинской науки идет, как известно, не только по пути углубления наших знаний и раскрытия механизмов развития типовых патологических процессов и болезней человека. Важная роль для последующей медицинской практики отводится не только приобретению фундаментальных знаний, но и умению применить эти знания в конкретной клинической практике, с которой будет связана основная деятельность будущего врача.

С учетом «проникновения» современной патофизиологии в клинику и постоянной ее востребованности, особенностью этого учебника является не только безусловное сохранение базовых представлений по всему курсу патофизиологии, со-

временное толкование вопросов этиологии и патогенеза основных патологических процессов, но, учитывая, что патофизиология предваряет клинический этап подготовки врача и постоянно востребуется при изучении клинических дисциплин, в учебнике приводятся сведения не только о типовых формах патологии систем и органов, но и о патофизиологии наиболее часто встречающихся в клинической практике синдромов, принципах диагностики и возможностях лечения.

В этой связи в учебник введены новые главы: биоритмы и их роль в патологии, болезнетворное действие психоактивных веществ на организм человека, патофизиология эндотелиальной дисфункции.

Раздел III «Клиническая патофизиология» дополнен главами: патофизиология кровообращения и лимфообращения, патофизиология орофациальной области, патофизиология репродуктивной системы, патофизиология специальных органов чувств: зрения, слуха, равновесия.

Один из способов эффективного изучения материала состоит в том, чтобы сфокусировать внимание на главных идеях и понятиях, вместо того, чтобы пытаться запомнить отдельные фрагменты информации. Кроме того, механическое заучивание содержания вряд ли поможет обучающемуся в его клинической практике.

В этой связи введение в учебник некоторых дидактических приемов, фокусирующих внимание на ключевых физиологических процессах и явлениях, которые составляют основу для понимания заболеваний и патологических процессов, обозначенных в тексте словами «*важно знать*» и ключевых понятий «*необходимо запомнить*», дает возможность выделить главные идеи, которые обеспечивают базу для понимания всего содержания раздела. Если усвоены ключевые понятия, есть основа для запоминания и правильного использования фактов, приведенных в тексте.

Резюме в конце каждого раздела — это повторение и закрепление изученного материала. Использование резюме позволяет убедиться, что читатель понял и усвоил прочитанное.

Вопросы и задачи для повторения в конце каждой главы помогут читателю, проверить, насколько хорошо он понял материал, обобщить и осмыслить изученный материал.

Мы со всей ответственностью понимаем, что ни один учебник не может успеть за темпами развития науки, поэтому в процессе обучения на различных уровнях педагогического процесса учащимся предлагаются и другие источники информации: например, учебные пособия, рекомендации, фильмы и т.д. Авторский коллектив выражает надежду, что использование этого учебника повысит качество обучения студентов медицинских вузов.

Мы будем рады ответить на все вопросы читателей, касающиеся этого издания. Такая обратная связь очень важна для дальнейшей работы над учебной литературой.

Коллектив авторов

История становления и развития патофизиологии в России

Морфологическое направление в патологии

Свое начало патофизиология как наука берет с 1758 г., когда вышло в свет первое в истории медицины руководство И.Д. Гаубия по медицинской общей патологии, в котором при рассмотрении сути, различия, причины и последствия нарушения нормального состояния твердых и жидких частей организма был применен термин «*общая патология*».

В Западной Европе и России на протяжении XVIII в. и начала XIX в. патология преподавалась как неотъемлемая часть курса теоретической медицины. Особенно большой вклад в развитие общей патологии в первой половине XIX в. внесли врач-философ И.Е. Дядьковский и его ученик К.В. Лебедев, читавшие курс общей патологии и терапии в Императорском Московском университете. Их общепатологические воззрения — «философия патологии» — легли в основу первого оригинального руководства по общей патологии на русском языке («Общая антропопатология»), изданного К.В. Лебедевым в 1835 г.

Уставом российских университетов 1835 г. введено преподавание общей патологии совместно с физиологией. Первую самостоятельную кафедру физиологии и общей патологии в Императорском Московском университете организовал профессор А.М. Филомафитский (1807–1849). Он рассматривал общую патологию как продолжение физиологии, используя термин «патологическая физиология». А.М. Филомафитский впервые в России произвел ряд патофизиологических экспериментов на животных: удаление почек, перевязку мочеточников и др.; в 1847–1848 гг. он возглавил экспериментально-клинические исследования действия на организм эфира, хлороформа и других наркотических веществ.

В России издаются первые отечественные учебные пособия по патологии. В частности, в 1835 г. опубликована «Общая антропопатология» К.В. Лебедева, а в 1849 г. — учебник К. Рокитанского «Патологическая анатомия», содержащий раздел по общей патологии.

В 1863 г., согласно нового «Устава российских университетов», разработанного главным образом патологом А.И. Полуниным, образована самостоятельная кафедра общей патологии в Императорском Московском университете.

Алексей Иванович Полунин (1820–1888) руководил кафедрой общей патологии до 1879 г. В 1863–1878 гг. — декан медицинского факультета Московского университета. А.И. Полунин впервые описал процессы заживления при туберкулезе легких и высказал предположение о возможной роли желудка в процессах кроветворения. Курс лекций по патологической физиологии, опубликованный

А.И. Полунин

А.И. Полуниным, включал следующие разделы: общее учение о болезнях, учение о путях их распространения, учение о механизмах развития болезней, учение об отдельных болезненных процессах. В разные годы учениками А.И. Полунина были А.Б. Фохт, Г.А. Захарьин, И.М. Сеченов, С.П. Боткин и многие другие известные врачи, ученые, педагоги.

Наряду с Московским университетом самостоятельные кафедры общей патологии были созданы в Казанском (1867), Киевском (1869), Харьковском университетах (1872), в Петербургской медико-хирургической академии (1874), в Томском (1890), Львовском (1892) университетах. В России в начале XX в. всего насчитывалось 13 кафедр общей (общей и экспериментальной) патологии.

В последней трети XIX в. отчетливо проявилась тенденция формирования в недрах общей патологии патологической физиологии, о настоятельной необходимости которой говорил Рудольф Людвиг Карл Вирхов (1846): «*Патологическая физиология имеет только два пути: один, несовершенный, — это клиническое наблюдение и другой, возможно совершенный, — это опыт.* […] *патологическая физиология* […] *— это великая, самостоятельная и чрезвычайно важная наука, построенная на фактах и опытах*». Его ученик Ю. Конгейм обогатил науку выдающимися экспериментальными исследованиями, посвященными эмболии, инфаркту, он описал причины и механизм развития воспаления. В 1877–1880 гг. им издано классическое двухтомное руководство по общей патологии, которое было переведено на русский язык в 1878–1881 гг. Основное внимание автор уделил патологической физиологии, которая, по словам Ю. Конгейма, учит, каким образом совершаются функции органов в болезненном их состоянии после того, как произошло нарушение нормального жизненного процесса.

В 1878–1879 гг. в переводе с немецкого на русский язык вышло также «Руководство к общей патологии в смысле патологической физиологии» С. Самуэля (1833–1899). С. Самуэль, в частности, отмечал: «*Подобно тому, как исследование здоровой жизни, основываясь на морфологии и химии, должно возвыситься до физиологии, так и исследование больной, расстроенной жизни, основываясь на патологической анатомии и химии, должно возвыситься до патологической физиологии. Патологическая физиология получает вопросы частию от патологической анатомии, частию — от практической медицины; ответы же свои она черпает частию из наблюдений у самой постели больного, и в этом отношении она составляет часть клиники, а частию — из опыта на животном. Опыт составляет последнюю и высшую инстанцию патологической физиологии, ибо только опыт одинаково досту-*

пен для медицины всего мира; только опыт представляет нам известное явление в его зависимости от известного условия, так как условие это в опыте ставится по желанию».

Термин «патологическая физиология» впервые применил профессор Эрфуртского университета А.Ф. Геккер (1763–1811) в учебнике «Основы патологической физиологии», вышедшем в Галле (Германия) в 1791 г. Позднее (1819) Л. Галлиот применил термин «патологическая физиология» в учебнике под названием «Pathologie generale et physiologie phatologique» («Общая патология и патологическая физиология»).

В.В. Пашутин

В России основоположником патологической физиологии как самостоятельной науки и предмета преподавания был физиолог-экспериментатор, ученик И.М. Сеченова ***Виктор Васильевич Пашутин*** (1845–1901), возглавлявший с 1874 г. кафедру общей патологии медицинского факультета Казанского университета, а с 1878 г. — Санкт-Петербургской медико-хирургической академии. В.В. Пашутин опубликовал в 1878–1881 гг. «Лекции по общей патологии (патологической физиологии)» и фундаментальный двухтомный «Курс общей и экспериментальной патологии — патологической физиологии», вышедший в 1885–1902 гг.

Экспериментально-физиологическое направление в патологии

Если первые заведующие кафедр общей патологии под влиянием классического шеститомного исследования «О местонахождении и причинах болезней, открываемых посредством рассечения» итальянского анатома и врача Джованни Батиста Морганьи (1761) придерживались в своих исследованиях господствовавшего в то время морфологического направления, то В.В. Пашутин определил весьма прогрессивные для своего времени идеи дальнейшего развития общей патологии как науки, изучающей динамику болезненных процессов главным образом *экспериментально-физиологическим* методом, развивая традиции, воспринятые им от И.М. Сеченова.

С целью разработки проблем патологии В.В. Пашутин создал первый в мире калориметр, продолжил оригинальные методы исследования газообмена и теплообмена у человека и животных. Используя эти методы в эксперименте на животных и человеке, В.В. Пашутин и его ученики выполнили капитальные исследования в области изучения различных видов голодания, обмена веществ и теплообмена при патологических состояниях организма. Почти заново они создали учение о кислородном голодании.

П.М. Альбицкий

П.П. Авроров

В.В. Пашутин основал *первую отечественную школу* общих патологов (патофизиологов). Среди его учеников такие выдающиеся ученые как П.М. Альбицкий, А.В. Репрев, Д.И. Тимофеевский, Н.Г. Ушинский и др.

Его приемником по кафедре был ***Петр Михайлович Альбицкий*** (1853–1922), плодотворно разрабатывавший проблемы голодания, обмена веществ, лихорадки, газообмена. Особенно ценными являются его работы по кислородному голоданию и открытие в 1911 г. феномена «обратного действия последствия углекислоты».

Заключение П.М. Альбицкого о том, что постоянно высокое напряжение CO_2 в крови имеет громадное биологическое значение, возбуждая дыхательный центр и регулируя окислительные процессы в теле, было основополагающим для дальнейшего формирования специальной физиологии человека в экстремальных условиях и разработки проблемы ауторегуляции обменных процессов продуктами обмена.

Большой вклад в разработку проблем газового и теплового обмена в организме при полном голодании внес ученик В.В. Пашутина ***Павел Петрович Авроров*** (1870–1940), работавший с 1904 по 1922 гг. профессором кафедры общей патологии Томского университета, а с 1922 г. до конца жизни — заведующим кафедрой фармакологии Кубанского медицинского института.

Учеником В.В. Пашутина ***Николаем Васильевичем Весёлкиным*** (1879–1964) с сотрудниками были предприняты исследования по вопросам патологии углеводно-фосфорного обмена, по патогенезу панкреатического диабета, а также исследования обмена веществ при хроническом, неполном голодании.

Направление исследований, идущее от И.М. Сеченова, В.В. Пашутина, П.М. Альбицкого, успешно развивалось впоследствии на кафедре патологической физиологии Военно-медицинской академии под руководством заведующего кафедрой ***Иоакима Романовича Петрова*** (1893–1970): проблемы кислородной недостаточности (изучались на моделях животных); влияние пониженного ба-

Н.В. Весёлкин

И.Р. Петров

рометрического давления на животных с острой кровопотерей, черепно-мозговыми и другими ранениями.

И.Р. Петров и его преемник по кафедре патологической физиологии В.К. Кулагин с сотрудниками выполнили фундаментальные исследования по проблемам шока и терминальных состояний, кровопотери, посттрансфузионных осложнений; разработали методы и принципы ранней профилактики и лечения шока и кровопотери с использованием крови, кровезаменителей, адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортикостероидов и некоторых ферментов. Ими опубликованы работы по методологии патологии, проблемам общего учения о болезни.

Видным представителем школы В.В. Пашутина, развивавшим экспериментально-физиологическое направление развития общей патологии, был ***Николай Григорьевич Ушинский*** (1863–1934). Будучи патофизиологом-экспериментатором, Н.Г. Ушинский ограничил преподавание рамками патологической физиологии, которую рассматривал как одну из наиболее важных глав общей патологии. Под патологической физиологией он подразумевал не всю общую патологию, а «науку о ходе жизненных процессов и отправлений в больном организме, … о тех ненормальностях, которые производит в жизни организма болезнь».

А.В. Репрев

Ученик В.В. Пашутина ***Александр Васильевич Репрев*** (1853–1930) вошел в историю медицины как один из ро-

доначальников отечественной эндокринологии. Его «Учебник общей патологии» (1897) и фундаментальное руководство «Основы общей и экспериментальной патологии» (1908) способствовали развитию экспериментально-физиологического направления в патологии.

Общее направление работ А.В. Репрева по изучению патологии эндокринной системы и обмена веществ получило дальнейшее развитие в исследованиях представителей созданной им харьковской школы патофизиологов: Д.Е. Альперна, С.М. Лейтеса, М.М. Павлова, С.Г. Генеса, Д.П. Гринева и их сотрудников.

Физико-химическое направление в патологии

Большой вклад в развитие физико-химического направления в патологии внесли исследования ***Ефима Семеновича Лондона*** (1868–1939), руководителя отдела общей патологии Института экспериментальной медицины в Санкт-Петербурге.

В 1904 г. он разработал новый оригинальный метод авторадиографии, позволивший учитывать, какие ткани в большей степени поглощают эманацию радия. Е.С. Лондон установил, что под влиянием лучей радия наиболее ранние и выраженные патогистологические изменения происходят в кроветворных, половых и лимфоидных органах. По предложению Лейпцигского академического издательства он опубликовал на немецком языке первую в мировой литературе монографию по радиобиологии.

Следующей важной проблемой, разработанной Е.С. Лондоном и его сотрудниками, стала физиология и патология пищеварения.

Е.С. Лондон совместно с Н.П. Кочневой разработал метод *вазостомии* (*ангиостомии*) — наложения постоянных фистул на крупные венозные сосуды, — позволяющий изучать обмен веществ отдельных органов на основании сравнительного анализа притекающей к ним и оттекающей от них крови в естественных условиях и при различных патологических состояниях без нарушения взаимоотношений органов и нервно-гуморальной регуляции.

Е.С. Лондон

В 1934 г. Е.С. Лондон разработал на собаках новый экспериментально-хирургический метод *органостомию* — способ наложения широких канюль на глубокие паренхиматозные органы, позволяющий получать кусочки органов без оперативного вмешательства у ненаркотизированных животных. Метод органостомии дополнил метод ангиостомии и дал возможность углубленного изучения органного метаболизма, в том числе механизма углеводного, белкового и водно-солевого обмена.

С.С. Халатов

Семён Сергеевич Халатов (1884–1951) и его ученики внесли немалый вклад в развитие отечественной патофизиологии. С 1922 по 1929 гг. он возглавлял кафедру общей патологии Первого Ленинградского, а с 1929 по 1949 гг. — кафедру патологической физиологии Первого Московского медицинского института. С.С. Халатов издал три учебника по патологической физиологии для медицинских вузов.

Им создана крупная научная школа (И.М. Гольдберг, П.Д. Горизонтов, Р.И. Гаврилов, Г.Л. Френкель, Н.Т. Шутова и др.), где основными направлениями были проблемы обмена веществ, патологии холестеринового обмена, вопросы эндокринологии и геронтологии. С.С. Халатов первым указал на значение местных отложений холестерина в происхождении ряда патологических процессов и вместе с Н.Н. Аничковым доказал роль нарушений холестеринового обмена в развитии атеросклероза.

Эксперимент как физиологический метод объяснил физиологический механизм наиболее общих патологических процессов, привнес своего рода философское объяснение внутренних связей между ними и поставил все изучение болезни на строго научную основу. Благодаря этому общая патология в нашей стране стала наукой экспериментальной, изучающей «физиологию патологических процессов», т.е. по сути патологической физиологией. Именно это обстоятельство побудило В.В. Пашутина и В.В. Подвысоцкого ввести в употребление термин «патологическая физиология» в качестве дополнения к термину «общая патология». Ученик В.В. Подвысоцкого А.А. Богомолец пошел дальше своего учителя и стал наиболее ревностным поборником переименования общей патологии в патологическую физиологию. Учебники, изданные им во время заведования кафедрой общей патологии Саратовского университета, назывались «Краткий курс патологической физиологии. Ч.1. Общая патология» (1921) и «Патологическая физиология» (1924).

На заседании методической комиссии Главпрофобра в июне 1924 г., обсуждавшем обращение А.И. Абрикосова и Н.Н. Аничкова о слиянии кафедр патологической анатомии и общей патологии в связи с реформой высшего медицинского образования, А.А. Богомолец высказался против слияния и предложил переименовать общую патологию в патологическую физиологию. Это предложение было принято и оформлено приказом Наркомпроса. Сторонником переименования кафедры был С.С. Халатов, который определял патологическую физиологию как науку, изучающую общие проявления болезненных процессов вообще и их особенности, связанные с заболеванием тех или иных органов или

физиологических систем. С этого момента в отечественной высшей медицинской школе кафедры общей патологии стали называться кафедрами патологической физиологии.

Гистофизиологическое направление в патологии

Начало формированию гистофизиологического направления в патологии положил Н.А. Хржонщевский, возглавлявший кафедру общей патологии в Киевском университете (1868), — автор классического метода прижизненного окрашивания тканей и клеток (физиологической инъекции красок).

Это направление в патологии получило развитие в трудах его ученика В.В. Подвысоцкого и созданной им школы: И.Г. Савченко (Казань, Краснодар), Д.К. Заболотный (Петербург, Киев), Л.А. Тарасевич (Москва), А.А. Богомолец (Саратов, Москва, Киев). В.В. Подвысоцкий с сотрудниками установили, что печень, слюнные и мейбомиевы железы обладают выраженной способностью к регенерации после разнообразных травматических повреждений и отравлений. Регенерация происходит за счет не только секреторных клеток, но и эпителия выводящих протоков. В 1891 г. вышло первое издание учебника В.В. Подвысоцкого «Основы общей патологии. Руководство к физиологии больного организма», а в 1894 г. — второе, значительно дополненное издание, которое было переведено на французский, немецкий и японский языки.

В Санкт-Петербургской Военно-медицинской академии А.А. Максимов в 1902–1905 гг. провел анализ генетических взаимоотношений крови и соединительной ткани при воспалении; сформулировал унитарную теорию кроветворения, согласно которой лимфоцит является родоначальной стволовой кроветворной клеткой, из которой могут дифференцироваться все клеточные элементы крови.

Его ученик ***Николай Николаевич Аничков*** (1885–1965) развил это направление исследований, делая акцент на разработке морфодинамики изучаемых процессов и болезней; выдвинул «инфильтрационную теорию морфогенеза и атеросклероза» (1913–1914); создал «комбинационную теорию патогенеза атеросклероза» (1924); внес крупный вклад в развитие представлений о ретикулоэндотелиальной системе (1930); положил начало систематической разработке проблемы внутриинфекционных процессов (1937).

Н.Н. Аничков

В Томском университете ***Александр Дмитриевич Тимофеевский*** (1887–1985) совместно со своим учителем П.П. Авроровым впервые в России стал заниматься выращиванием и изучением клеток и тканей вне организма. Используя метод культуры тканей, они впер-

А.Д. Тимофеевский

Д.И. Гольдберг

вые (1912) вырастили клетки крови и костного мозга больных лейкемией, а в 1914 г. эксплантировали несколько сарком человека. В 1925–1927 гг. А.Д. Тимофеевский и С.В. Беневоленская доказали генетическое родство между лимфоидным и миелоидным кроветворением и экспериментально подтвердили унитарную теорию кроветворения А.А. Максимова.

Успешно продолжил развитие сибирской гематологической школы ученик А.Д. Тимофеевского ***Даниил Исаакович Гольдберг*** (1906–1973). Работы Д.И. Гольдберга и его учеников (Е.Д. Гольдберга, В.В. Новицкого, А.М. Дыгай, Л.И. Колесниковой, О.И. Уразовой) по изучению нормальных и патологических структур эритроцитов, нервной регуляции кроветворения, механизмов развития гемолитических анемий и лейкоцитозов, внесли неоценимый вклад в развитие гематологии в нашей стране.

В годы Великой Отечественной войны (1944) Д.И. Гольдбергом с сотрудниками было проведено широкое изучение действия эмбриональных экстрактов на заживление ран, успешно примененное на практике; осуществлены приоритетные исследования патогенеза, терапии и профилактики агастрических B_{12}-дефицитных анемий.

Общебиологическое направление в патологии

Своими истоками это направление восходит к клеточной теории и целлюлярной патологии Р. Вирхова, который утверждал, что вне клетки нет ни нормальной, ни патологической жизненной деятельности. Формирование этого направления в России связано с именами С.М. Лукьянова и И.И. Мечникова.

Воспитанник Санкт-Петербургской Военно-медицинской академии ***Сергей Михайлович Лукьянов*** (1855–1935), возглавлявший кафедру общей патологии в Варшаве, а затем Институт экспериментальной медицины в Санкт-Петербурге, выполнил фундаментальные работы, посвященные теоретическим основам общей

С.М. Лукьянов

И.И. Мечников

патологии, изучению изменений строения клеток и их составных частей при экспериментально вызванном патологическом процессе.

С.М. Лукъянов, в отличие от Р. Вирхова, исходил из принципа, что за морфологической структурой скрывается «структура физико-химическая». Акцентируя внимание на физиологических и физико-химических аспектах клеточной патологии, он стремился к постижению связи и взаимодействия «системы жизненных очагов» многоклеточного организма и к созданию молекулярной патологии, основанной на знании законов молекулярной механики и микрохимического анализа. Важное направление исследований он усматривал в изучении влияния гуморальных факторов, и прежде всего ферментов, на функционирование клеток и обеспечение их связей и взаимодействий. В своих трудах он осуществил синтез разных направлений патологии в едином общебиологическом направлении, цель которого заключается в изучении биологических законов происхождения и сути патологических процессов.

Первостепенная роль в формировании этого направления в патологии принадлежит выдающемуся русскому биологу, патологу, иммунологу ***Илье Ильичу Мечникову*** (1845–1916) и созданной им научной школе. Изучение физиологии клетки последовательно привело его к созданию сравнительной и эволюционной патологии. Исследования И.И. Мечникова показали, как с усложнением организации животных форм в процессе эволюции фагоцитозно-пищеварительная функция меняет свое назначение, переходит от преимущественно функции внутриклеточного пищеварения к приспособлению защитного характера.

Таким образом, исследования внутриклеточного пищеварения стали источником построения учения о фагоцитозе и фагоцитарной теории иммунитета, а также представлений о естественном иммунитете как общебиологическом явлении, выходящем далеко за границы инфекционной патологии. Наряду с выдвинутой П. Эрлихом гуморальной «теорией боковых цепей» учение И.И. Мечникова послужило

основой для формирования иммунологического направления в медицине. Сформированная им теория воспаления послужила основой для развития учения о реактивности организма.

А.А. Богомолец

С 1898 по 1908 гг. в лаборатории И.И. Мечникова были проведены исследования с целью получения токсических (иммунных) сывороток и антител к разнообразным чужеродным клеткам и органным экстрактам. Большие дозы вызывали подавление функции соответствующих клеточных элементов, тогда как малые действовали активизирующе. В 1900 г. В.К. Линдеман открыл нефролитическую сыворотку, при помощи которой вызывал у подопытных животных геморрагический нефрит. Так была получена одна из первых экспериментальных моделей аутоиммунного заболевания. В своем двухтомном «Учебнике общей патологии» (Киев, 1910–1911) В.К. Линдеман акцентировал внимание на том, что основная задача общей патологии состоит в изучении законов, управляющих патологическими явлениями. Он считал, что патология представляет крайние степени проявления приспособляемости — основного свойства организма, без которого немыслима никакая эволюция.

Учение И.И. Мечникова о роли макрофагов получило свое дальнейшее развитие в исследованиях Л.А. Тарасевича о гемолизинах, в котором показана прямая связь между гуморальными факторами и клеточными элементами, перекинут мост между физиологическими функциями организма и иммунитетом.

Ученик В.В. Подвысоцкого и Л.А. Тарасевича ***Александр Александрович Богомолец*** (1881–1960) показал, что соединительная ткань принимает участие в обменных процессах и защитных реакциях организма. Его учение о соединительной ткани явилось предпосылкой для последующего учения о каллагенозах и попытке различать типы конституции людей. Исследования А.А. Богомольца способствовали выяснению роли активной соединительной ткани и эндокринно-вегетативной регуляции в определении реактивности организма.

А.А. Богомолец сформулировал положения о механизме действия переливания крови, цитотоксической стимуляции функций соединительной ткани, роли печени в регуляции обмена веществ. В 1925 г. он создал антиретикулярную цитотоксическую сыворотку (АЦС), которая в малых дозах стимулировала функцию ретикулоэндотелиальной системы, усиливая продукцию защитных веществ. В годы Великой Отечественной войны АЦС широко применялась для заживления ран и трофических язв. А.А. Богомолец выдвинул концепцию, объясняющую процесс старения организма изменением физико-химических свойств тканей и межклеточного вещества, ослаблением трофической функции соединительной ткани. А.А. Бо-

Н.Н. Сиротинин

гомолец создал самую крупную научную школу патофизиологов, из которой вышли Н.Н. Сиротинин (Саратов — Казань — Киев), Н.А. Федоров, Н.Н. Горев, П.Д. Горизонтов (Москва), Н.Н. Зайко (Киев) и другие ученые, большинство из которых стали крупными организаторами науки и создали свои научные школы.

Основные труды ученика А.А. Богомольца ***Николая Николаевича Сиротинина*** (1896–1977) посвящены вопросам сравнительной патологии реактивности и резистентности организма к действию экстремальных факторов — гипоксии, анафилаксии, аллергии. Применив методы сравнительной патологии, Н.Н. Сиротинин показал, что филогенетически наиболее древняя форма развития инфекции — простое размножение микробов в организме при сравнительно слабых реакциях как клеточного, так и гуморального типа.

Филогенетически наиболее новой формой инфекционного процесса является совершенствование лимфогистиоцитарного аппарата в направлении выработки антител и спецификации фагоцитарного процесса. Еще более новым в историческом развитии инфекционного процесса в животном мире является включение в картину инфекционного процесса аллергических реакций.

Выполненные Н.Н. Сиротининым работы по изучению патогенеза горной болезни показали, что ведущими изменениями при высотной болезни являются гипоксия, газовый алкалоз и утомление организма. Изучая в эволюционном плане различные виды кислородного голодания и процессы адаптации к гипоксии в условиях высокогорья, Н.Н. Сиротинин разработал принцип ступенчатой акклиматизации в горах и показал, что адаптацию к высокогорному климату можно использовать для лечения болезней, сопровождающихся гипоксией, а также для существенного повышения устойчивости организма к экстремальным воздействиям в высотных и космических полетах. Под его руководством в 1958 г. были развернуты исследования по изучению влияния гипокинезии на организм здорового человека, имеющие большое значение для авиационной и космической физиологии и медицины.

Важную роль в интеграции важнейших направлений формирования теоретических основ медицины сыграл ученик Н.Н. Сиротинина, профессор и заведующий кафедрой патологической физиологии Казанского университета и Второго Московского медицинского института ***Андрей Дмитриевич Адо*** (1909–1997). Своими трудами он внес существенный вклад в разработку проблем воспаления, реактивности, аллергии и патогенеза инфекционных болезней.

Общебиологический подход к решению этих проблем, идеи эволюции и диалектическую методологию, сочетаемую с тщательно проведенными эксперименталь-

ными исследованиями, он использовал в борьбе со спекулятивными, односторонними позициями многочисленных претендентов на создание так называемой единой теории медицины.

Считая общую патологию «философией медицины» и широко используя принципы диалектического материализма, А.Д. Адо вместе с тем критически относился к попыткам рассматривать различные теории медицины или принципиальные обобщения по тому или иному ее разделу в плане философской категории, закона или даже системы.

А.Д. Адо

Основным недостатком таких обобщений является, по мнению А.Д. Адо, упрощенное распространение отдельных фактов и наблюдений на всю патологию, всю медицину, возведение в ранг «теории медицины» частных закономерностей, освещающих механизм развития отдельных нозологических форм заболеваний.

Не меньший протест А.Д. Адо вызвали попытки построения теории медицины и на базе таких важных общебиологических закономерностей как приспособляемость организма. Попытка рассматривать болезнь только как приспособленный процесс привела бы к необходимости считать болезнь фактором прогрессивной эволюции, что не соответствует действительности. Развитие болезни, по мнению А.Д. Адо, представляет собой сложный процесс перехода количественных изменений в качественные или процессов нормальных физиологических проявлений жизни в патологические. Раскрытие закономерности процесса, как показывает анализ трудов А.Д. Адо и его учебных руководств, возможно лишь при всестороннем его изучении в условиях эксперимента и клиники с учетом всех важнейших направлений развития медико-биологических и медико-социальных наук на всех уровнях, начиная с молекулярно-генетического и кончая социальным.

Основные труды А.Д. Адо посвящены патофизиологии аллергии, воспаления, иммунитета, участию нервной системы в механизме аллергических реакций. Он изучил механизм действия микробных агентов, токсинов и вирусов на нервную систему, установил особенности их действия и показал, что они являются макромолекулярными раздражителями нервных клеток и волокон. В 1944 г. А.Д. Адо выдвинул полиэргическую гипотезу механизма аллергических реакций и доказал, что система ацетилхолин–холинэстераза представляет важное звено в развитии аллергических реакций холинергических структур. Совместно с А.Х. Канчуриным он описал новый класс антигенов, названный «промежуточными» — вирусиндуцированными антигенами; совместно с П.К. Булатовым предложил клинико-патологическую классификацию форм бронхиальной астмы (1968). А.Д. Адо — автор четырех изданий учебника по патофизиологии (1953, 1973, 1980, 1994).

Н.А. Федоров

Созданная А.Д. Адо школа патофизиологов-аллергологов (Л.М. Ишимова, А.Х. Канчурин, М.А. Ерзин, Н.В. Медуницын, А.А. Польнер, А.А. Подколзин, И.С. Гущин, Г.В. Порядин) имеет высокий международный авторитет.

Большой вклад в развитие патофизиологии внес ученик А.А. Богомольца ***Николай Александрович Федоров*** (1904–1983). Работы Н.А. Федорова, его сотрудников и учеников (М.Л. Гарфункель, М.Г. Катехелидзе, В.Б. Козинер, А.М. Немятышева, Н.А. Горбунова, В.С. Ярочкин, И.К. Корякина, Б.Е. Мовшев и др.) посвящены проблемам патогенеза экстремальных состояний (кровопотеря, шок, ожоговая болезнь). Ими впервые была предложена теория регуляции кроветворения, основанная на взаимодействии стимулирующих и угнетающих эритропоэз факторов.

Много внимания было уделено механизмам восстановления гомеостаза после кровопотери и ожога, впервые описан в эксперименте синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при острой массивной кровопотере и создана трансфузиологическая модель синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Н.А. Федоров стоял у истоков совместных советско-американских исследований по проблеме трансфузионной терапии в сердечно-сосудистой хирургии.

Н.А. Федоров одновременно с руководством лабораторией патофизиологии в Институте гематологии и переливания крови в течение многих лет заведовал кафедрой патологической физиологии в Московском медицинском стоматологическом институте им. Н.А. Семашко. Под руководством Н.А. Федорова было создано новое и прогрессивное научное направление: изучение роли нарушения фосфорно-кальциевого и белкового обмена в минерализованных тканях в патогенезе основных стоматологических заболеваний.

Направление нервизма в патологии

Основываясь на идеях *нервизма*, возникшего в середине XVIII в. и получившего развитие в трудах А. Галлера, У. Куллена, Е.О. Мухина, И.Е. Дядьковского, К.В. Лебедева и др., И.П. Павлов, воспринявший эту идею в клинике С.П. Боткина, понимал под нервизмом физиологическое направление, стремящееся распространить влияние нервной системы на возможно большее количество деятельностей организма. Развитие этого направления школой И.П. Павлова привело к созданию патофизиологии высшей нервной деятельности и кортико-висцеральной патологии.

А.Д. Сперанский

С попыткой установления общих закономерностей, характерных для разнообразных болезней, с позиций нервизма выступил в начале 30-х годов XX в. ученик И.П. Павлова ***Алексей Дмитриевич Сперанский*** (1888–1961). Серией исследований, начатых в 1927 г., он показал, что в патогенезе патологических, в том числе и инфекционно-токсических, процессов принимают участие рефлекторные механизмы, которые носят неспецифический характер и вызывают стереотипные поражения соответствующих органов. Эти одинаковые изменения А.Д. Сперанский назвал *стандартными формами нервных дистрофий.*

А.Д. Сперанский акцентировал внимание на изучении не раздражителей, а раздражений с учетом того, что реакции организма — это результат его биологической целостности, возникшей в эволюционном процессе в связи с развитием коррелятивных и особенно нервной систем. Он считал, что специфика заболевания связана со своеобразным качеством раздражения патогенным агентом соответствующих нервных приборов.

Основываясь на экспериментальном и клиническом материале, он пришел к выводу, что для понимания механизмов патологических процессов следует учитывать и оценивать место первичного раздражения (рецепцию), интенсивность раздражения и его качество, время раздражения, интервал, ритм, исходный фон и следовую реакцию.

Положения, высказанные А.Д. Сперанским, вызвали полемику. Особенно значительной критике были подвергнуты высказывания А.Д. Сперанского о «нервной сети», об организующей роли нервной системы в патологическом процессе, о роли нервной рецепции и следовых реакций в патогенезе заболеваний.

Ряд фактических экспериментальных данных, положенных в основу кортико-висцеральной теории и свидетельствующих о большом значении коры головного мозга для регуляторной деятельности внутренних органов, получил признание. Однако были выявлены и существенные ее недостатки, послужившие поводом к критике. Справедливо отмечалось, что некоторые сторонники кортико-висцеральной теории недооценивали роль диэнцефальной области в интегративной деятельности организма в целом и отдельных соматовегетативных функций. В печати указывалось, что представители кортико-висцеральной теории игнорировали значение деятельности эндокринных желез, недостаточно внимания уделяли местной патологии органов и изучению конкретных механизмов кортико-висцеральных взаимоотношений. Обращалось внимание также на то, что представление о ведущей роли коры больших полушарий мозга в развитии заболевания противоречит всей эволюции нервной системы, возникшей как орган приспособления жи-

Г.Н. Крыжановский

вотного к меняющимся условиям внешней среды.

Представитель научной школы А.Д. Сперанского ***Георгий Николаевич Крыжановский*** (1922–2013) разработал теорию генераторных, детерминантных и системных механизмов нервных расстройств. Итоги исследований Г.Н. Крыжановский обобщил в книге «Детерминантные структуры в патологи нервной системы» (1980). Автор показал, что основным механизмом патологической системы служит патологическая детерминанта — структура ЦНС, гиперактивируемая локализованным в ней генератором патологически усиленного возбуждения, который представляет собой агрегат гиперактивных нейронов.

Г.Н. Крыжановский показал, что дезинтеграция системных отношений и растормаживание функциональных структур являются универсальными биологическими закономерностями. Повреждение системы, означающее ту или иную ступень ее дезинтеграции, неизбежно влечет нарушение внутрисистемного контроля, растормаживание отдельных частей системы и известную автономизацию. Особое значение в этих процессах имеет повреждение ведущего звена, которое организует систему и детерминирует ее поведение.

На современном этапе развития медицинской науки проблема болезни решается как проблема разностороннего нарушения регуляции функций, захватывающего различные уровни нервной, эндокринной и других физиологических систем, вплоть до молекулярных соотношений.

Клинико-экспериментальное интеграционное направление в патологии

Большим толчком в развитии общей патологии и создании теоретического фундамента клинической медицины (клинико-экспериментального интеграционного направления) послужила Московская школа общих патологов-патофизиологов, основанная профессором А.Б. Фохтом. В 1890 г. им был организован при Императорском Московском университете Институт общей и экспериментальной патологии, в 1912 г. — подобный институт Московских высших женских курсов при 2-й Градской больнице (ныне кафедра патофизиологии и клинической патофизиологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова).

Александр Богданович Фохт (1848–1930) сочетал в своем лице клинициста и патолога-экспериментатора, что позволило ему эффективно развивать клинико-экспериментальное направление в патологии. Его основные труды посвящены изучению приспособительных, компенсаторных реакций организма на влияние бо-

А.Б. Фохт

лезнетворных факторов, изучению роли нервных и гуморальных механизмов регуляции функций при патологии сердечно-сосудистой, эндокринной, лимфоотделительной и мочевыделительных систем.

А.Б. Фохт разработал (1899–1903) оригинальные методики получения экспериментальных моделей заболеваний сердца (экспериментальные пороки клапанов сердца, эмболия коронарных сосудов, гидроперикардиты, тампонада сердца и др.), которые и явились основой для формирования в России экспериментальной кардиологии и позволили совершить выдающиеся открытия. А.Б. Фохт первым оценил роль интероцептивных импульсов в происхождении общих патологических нарушений кровообращения. В 1902 г. А.Б. Фохт и В.К. Линдеман показали компенсаторное значение усиления работы правого желудочка и расширения легочных сосудов при эмболии легочной артерии в поддержании нормального кровообращения. Авторы правильно оценили важную роль афферентных нервов легочных сосудов в динамике изучаемого патологического процесса. Они высказали предположение, что расстройство гемодинамики большого круга кровообращения при эмболии мелких ветвей легочной артерии «зависят от рефлекса на центр блуждающего нерва с его чувствительных окончаний в легочной ткани». Это выдающееся открытие получило дальнейшее развитие в наше время в трудах В.В. Парина и В.Н. Черниговского, подтвердивших наличие рефлекторных влияний с сосудов малого круга кровообращения на сосудистую систему большого круга. Труды А.Б. Фохта «Исследования о воспалении околосердечной сумки» (1899), «О функциональных и анатомических нарушениях сердца при закрытии венечной артерии» (1901), «О нарушениях кровообращения и деятельности сердца при эмболии легочной артерии» (совместно с В.К. Линдеманом, 1903), «Патология сердца» (1910) стали основополагающими для отечественной экспериментальной кардиологии.

А.Б. Фохт создал научную школу, наиболее видными представителями которой были А.И. Тальянцев, В.К. Линдеман, Д.Д. Плетнев, Ф.А. Андреев, П.П. Аверьянов, В.В. Воронин, Ф.Ф. Венулет, Г.П. Сахаров.

Характерная особенность школы А.Б. Фохта — клинико-экспериментальное направление, ориентирующее на комплексное изучение болезни с помощью морфологических, экспериментально-физиологических и клинических методов исследования. Представители этого направления были не только лабораторными учеными, но и авторитетными врачами-практиками.

Многие представители школы А.Б. Фохта стали крупными учеными и возглавили кафедры и лаборатории в Москве, Ленинграде, Киеве, Варшаве, Лондоне

Г.П. Сахаров

и других городах. А.И. Тальянцев был преемником А.Б. Фохта на кафедре общей патологии Московского университета, а написанное А.И. Тальянцевым руководство по общей патологии выдержало пять изданий. Начиная с 1903 г. постоянную творческую связь с Институтом общей патологии поддерживал Д.Д. Плетнев, который занимался под руководством А.Б. Фохта экспериментальной разработкой патологии сердца. В 1906 г. при кафедре начал работать в должности сверхштатного лаборанта Ф.А. Андреев, ставший впоследствии одним из ведущих специалистов в области сердечно-сосудистой патологии. В 1913 г. он предложил оригинальный способ оживления животных, а в дальнейшем одним из первых разработал положение о роли корково-подкорковых соотношений головного мозга в патогенезе гипертензии и других соматических заболеваний. Ф.А. Андреев и другие сторонники клинико-экспериментального направления патологии включили в круг представлений о болезнях человека факторы социальной среды и качественные особенности человека как социального существа.

Одним из наиболее талантливых учеников А.Б. Фохта был ***Гавриил Петрович Сахаров*** (1873–1953). Научные интересы Г.П. Сахарова и его школы были сосредоточены по преимуществу на проблемах иммунитета, аллергии, цитокинов, эндокринологии, конституции и др. Работая в лаборатории П. Эрлиха, он открыл феномен сывороточной анафилаксии (1905). С 1910 по 1914 гг. Г.П. Сахаров был профессором кафедры общей патологии в Варшаве, с 1914 по 1949 гг. — в Москве.

Ученый успешно сочетал философское, экспериментально-физиологическое, общебиологическое и клинико-экспериментальное направления исследований, что позволило ему сделать ряд открытий и подняться до теоретических обобщений по проблемам реактивности, иммунологии, бактериологии и наследственности. Г.П. Сахаров и его сотрудники (С.М. Павленко и др.) способствовали развитию учения о цитотоксинах и экспериментальной эндокринологии. В его книге «Методология патологии», вышедшей в двух изданиях в 1933 и 1935 гг., общая патология охарактеризована как наиболее интегративная медицинская дисциплина, подходящая к изучению болезни со стороны ее сути.

Российские патофизиологи внесли значительный вклад в развитие отечественной и мировой медицинской науки. Наиболее выдающиеся ученые-патофизиологи были избраны действительными членами и членами-корреспондентами АМН СССР (в последующем РАМН).

С момента создания академии (30 июня 1944 г.) ее действительными членами стали А.А. Богомолец, А.Д. Сперанский, А.А. Сиротинин, А.Д. Тимофеевский,

Л.Ф. Ларионов, Н.Н. Аничков, И.Р. Петров, П.Н. Весёлкин, В.К. Кулагин, Н.Н. Горев, Н.А. Федоров, П.Д. Горизонтов, А.М. Чернух, А.Д. Адо, В.А. Неговский, Г.Н. Крыжановский, Е.Д. Гольдберг, Б.Б. Мороз, Г.С. Якобсон, А.А. Кубатиев, Е.А. Корнева, В.А. Черешнев, Н.А. Беляков, В.В. Новицкий, С.В. Грачев; избраны в члены-корреспонденты Н.Н. Зайко, Г.М. Бутенко, И.В. Янушкина, И.С. Гущин, Л.И. Колесникова, О.М. Поздняков, С.А. Симбирцев, П.Ф. Литвицкий, Г.В. Порядин, А.Ф. Ефремов, О.И. Уразова.

За более чем 260-летний период патофизиология прошла сложный путь становления как самостоятельной фундаментальной медицинской науки и учебной дисциплины. Менялись названия (общая патология, патология, экспериментальная патология, клиническая физиология) и место патофизиологии в системе подготовки будущих врачей. Однако потребность в патофизиологии всегда сохранялась и сохраняется сейчас в интегрирующей и аналитической научной специальности, изучающей общие закономерности возникновения, развития и завершения патологических процессов и болезней, формулирующей принципы их диагностики, профилактики и лечения.

РАЗДЕЛ

I

Общая нозология

Введение в патофизиологию

1

1.1. Предмет, цель и задачи патофизиологии 23
1.2. Основные методы патофизиологии. Требования, предъявляемые к моделям болезней 25
1.3. Место патофизиологии в высшем медицинском образовании 31
Вопросы для повторения 34

1.1. ПРЕДМЕТ, ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Свое начало патофизиология как наука берет с 1758 г., когда вышло в свет первое в истории медицины руководство И.Д. Гаубия по медицинской общей патологии, в котором для обозначения «общей о болезнях науки» при рассмотрении сути, различий, причин, механизмов, исходов и последствий нарушения нормального состояния организма был применен термин «общая патология».

Общая патология (патологическая анатомия, патологическая физиология) — учение о причинах болезни человека и основных закономерностях ее возникновения и развития — формировалась в течение последующих лет на основе достижений клинической и экспериментальной медицины.

Среди основоположников экспериментальной медицины выдающееся место занимает немецкий естествоиспытатель Иоганнес Петер Мюллер (1801–1858), сформулировавший (1833) основные положения рефлекторной теории.

Термин «патологическая физиология» впервые применил профессор Эрфуртского университета Август Фридрих Геккер (1763–1811) в учебнике «Основы патологической физиологии», вышедшем в Галле (Германия) в 1791 г. Позднее, в 1819 г., Л. Галлиот вновь применил термин «патологическая физиология» в учебнике «Pathologie generale et physiologie phatologique» («Общая патология и патологическая физиология»). Именно с этого момента патофизиология считается самостоятельной медицинской наукой.

Так, уже в 1846 г. Рудольф Людвиг Карл Вирхов (1821–1902), немецкий врач и патолог писал: «*Если патологический анатом не желает довольствоваться своим мертвым материалом, замкнутым в простые пространственные отношения, то ему не остается ничего другого, как сделаться вместе с тем и патологическим физиологом. Патологическую физиологию никогда нельзя будет построить на патологической анатомии. Патологическая физиология — это великая, самостоятельная и чрезвычайно важная наука, построенная на фактах и опытах*».

В формировании патофизиологии как самостоятельного предмета первостепенная заслуга принадлежит Алексею Ивановичу Полунину (1820–1888). В 1869 г. он организовал кафедру общей патологии Московского университета, выделив ее из кафедры патологической анатомии.

Курс лекций по общей патологии (патологической физиологии) включал следующие разделы: общее учение о болезнях, учение о путях их распространения, учение о механизмах развития болезней, учение об отдельных болезненных процессах.

Окончательно утвердил термин «патологическая физиология» В.В. Пашутин (ученик И.М. Сеченова), издав в 1878 г. для курса по общей патологии в новом экспериментально-физиологическом направлении «Лекции по общей патологии (патологической физиологии)», а затем (1885–1902) двухтомник «Курс общей и экспериментальной патологии — патологической физиологии». В.В. Пашутин определял патофизиологию как «философию медицины».

Позже (1899), подчеркивая значимость патологической физиологии, И.П. Павлов писал: «*Мне кажется, капитальнейший успех современной медицины в том и заключается, что она получила возможность в настоящее время вся, во всех главных ее сторонах, разрабатываться экспериментально* […] *Полный анализ, полное значение механизма болезненного процесса с начала и до конца получается только из эксперимента* […] *Нам принадлежит честь одним из первых и с большим успехом отделить самостоятельную кафедру патологической физиологии от кафедры патологической анатомии*».

Таким образом, с момента своего возникновения патологическая физиология является наукой экспериментальной.

Патологическая физиология (изучение функциональных нарушений) с первых дней своего становления приобретала характер синтетического направления, отражающего изменения, происходящие не на том или ином уровне, а суммарно на «всех уровнях» организации организма, что вполне оправдывало широкое представление о патологической физиологии. Дальнейший ход событий показал, что патологическая физиология приобретает все более конкретный характер, превращаясь в дисциплину, цель которой заключается в познании физиологических механизмов клинических проявлений болезней человека.

Патофизиология (от греч. *pathos* — страдание, нарушение, *physis* — природа, *logos* — учение, наука) — это интегративная фундаментальная медико-биологическая наука о жизнедеятельности больного организма человека, изучающая причины, общие закономерности и механизмы возникновения, развития, исхода и принципы коррекции заболеваний, механизмы выздоровления.

Предмет исследования патофизиологии — изучение причин, наиболее общих закономерностей нарушения функций клеток, органов в больном организме, механизмов выздоровления. В связи с этим патофизиология решает следующие задачи: получение фундаментальных сведений о сущности болезни, законах ее развития и механизмах выздоровления; познание патологических процессов, общих для многих болезней. Патофизиология изучает общие закономерности возникновения, развития и ликвидации заболеваний и патологических процессов на различных уровнях организации организма: молекулярном, клеточном, тканевом, органном, системном и организменном.

Со времен глубокой древности врачеватели пытались обобщить полученные результаты практической деятельности, факты, наблюдавшиеся у постели больного, чтобы выяснить причины возникновения, пути развития и методы лечения болезней. И хотя, с точки зрения современной науки, они располагали сравнительно малым количеством сведений, им удавалось успешно лечить некоторые болезни и достигать обобщений, не потерявших своего значения до нашего времени.

Медицинские науки (дисциплины) изучают изменения в организме человека, которые возникают в результате болезни, выделив в качестве предмета изучения отдельные стороны течения патологического процесса и его взаимодействия с организмом. Объектом изучения клинических наук является конкретный больной человек с конкретными проявлениями болезни.

По определению известного отечественного ученого-патологоанатома Якова Львовича Рапопорта (1898–1996), «*Общая патология занимается изучением общих черт разнообразных патологических процессов и установлением общих для всех патологических процессов закономерностей их развития* (*т.е. возникновения, течения и исхода*)». Таким образом, задача патофизиологии как составляющей общей патологии состоит в объединении в единое целое массы разрозненных фактов и знаний, полученных в ходе клинических наблюдений и проверенных в эксперименте на животных.

В задачу патофизиологии входит не только анализ функциональных аспектов болезни, но и создание единой системы представлений о закономерностях и механизмах дизрегуляции функций, лежащих в основе развития как типовых патологических процессов, так и нозологических форм болезней. Эта система представлений составляет логическую модель, которая в дальнейшем используется клиницистами в их лечебной деятельности.

Патофизиологический анализ болезни охватывает совокупность многообразных процессов, происходящих в различных органах и тканях, на разных структурно-функциональных уровнях. При этом оцениваются биологическое значение болезнетворных факторов, их взаимосвязи, причинно-следственные отношения между внутренними и внешними факторами, стадии протекания обнаруженных явлений, их качественные и количественные характеристики и т.д.

Поскольку некоторые элементы патологических процессов повторяются в той или иной степени в разных комбинациях при различных заболеваниях, патофизиология изучает типовые патологические процессы: отек, воспаление, нарушение микроциркуляции, гипоксия, энергетический дефицит, дегенерация, нарушение функции мембран и рецепторных процессов, дистрофические нарушения, изменение деятельности генома клеток и некоторые другие процессы.

1.2. ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ. ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К МОДЕЛЯМ БОЛЕЗНЕЙ

Методы патофизиологии. С момента своего возникновения патофизиология является наукой экспериментальной. Важно подчеркнуть, что патофизиология не располагает какими-то специфическими методами экспериментального исследования и пользуется методическими приемами, разработанными в различных об-

Табл. 1.1. Основные методы патофизиологии

Метод	Изучение
Экспериментальное моделирование	На животных (*in vivo*)
	На изолированных органах
	На культуре клеток и тканей
	На молекулярном уровне
	На уровне генома клетки
Натурный эксперимент с участием человека	Неинвазивное изучение динамики патологических процессов непосредственно у постели больного
Метод сравнительно-эволюционного исследования патологии	На живых объектах, находящихся на разных ступенях эволюционного развития
Методы математического и электронно-кибернетического моделирования, создания искусственных систем или органов	Различные формы патологии с использованием вычислительной техники и физических аналогов биологических структур

ластях естествознания (физиология, биохимия, биофизика, иммунология и др.). Долгое время основным методом исследования в патофизиологии являлся эксперимент на животных: стремление воспроизвести отдельные болезненные нарушения органов и систем, получить адекватные модели отдельных видов болезней человека (*табл. 1.1*).

1. *Экспериментальное моделирование.* Это такое моделирование, с помощью которого воспроизводят, как правило в более упрощенной форме, патологические процессы и наиболее важные синдромы болезней на животных, что дает возможность изучать их этиологию и патогенез, разрабатывать научно обоснованные методы профилактики и терапии, а также оценивать их эффективность (см. *табл. 1.1*). Важную роль играет выбор вида и возраста животного для воспроизведения патологических процессов и болезней человека. Например, кариес зубов лучше моделируется на молодых крысах, пульпит и патология периодонта — на собаках, атеросклероз — на кроликах, различные виды опухолей воспроизводятся на мышах, крысах и кроликах и т.д. Нередко используют метод сравнительной патологии, так как животные разного вида и возраста по-разному реагируют на один и тот же болезнетворный фактор.

В природе у разных животных нередко встречаются врожденные заболевания — например, тромбоцитопения у свиней, нарушения костно-суставного аппарата и воспаление околозубных тканей у собак и др.

Эти заболевания по природе близки к заболеваниям человека и могут быть отнесены к естественным, природным моделям, которые применяют для решения задач патофизиологии. Природные модели болезней использованы для выведения линий животных, страдающих наследственными формами патологии (или предрасположенными к ним): сахарный диабет, артериальная гипертония, тучность с жировой дистрофией, остеопороз, лейкоз и др. Механизмы развития этих заболеваний у животных сходны с аналогичными заболеваниями человека и в этой связи они широко задействованы для изучения и разработки методов лечения.

Экспериментальное моделирование складывается из нескольких этапов:

1) изучение параметров жизнедеятельности в пределах нормы;
2) моделирование болезни (патологического процесса);
3) изучение болезни (патологического процесса) в динамике;
4) разработка методов патогенетической терапии (или профилактики) с последующим переносом полученных данных в клинику (клиническая апробация).

Моделирование патологических процессов и синдромов на животных преследует цель воспроизведения наиболее важных и характерных признаков заболеваний человека. Полностью воспроизвести с помощью экспериментальной модели болезнь человека не представляется возможным, так как организм человека как система значительно сложнее, чем организм животного. Кроме того, на жизнедеятельность человека влияют не только природные, но и особенно социальные факторы, в том числе действующие через психическую сферу.

Экспериментальное моделирование осуществляется на разных уровнях интеграции организма животного. Соответственно этому выделяются следующие типы экспериментального моделирования: на уровне целостного организма, на органном, тканевом, клеточном, субклеточном, геномном и молекулярном уровне.

На уровне *целостного организма* моделируют состояния наиболее близкие к заболеваниям человека, например невроз у собак и обезьян, сахарный диабет, почечная артериальная гипертензия, иммунодефицитное состояние. Этот тип моделирования наиболее приближен к реальным клиническим условиям и позволяет получить большую информацию об изменении в целостном организме при том или ином воздействии. Однако этот метод не позволяет оценить характер взаимодействия болезнетворного фактора с отдельными органами-мишенями, что необходимо для выяснения патогенеза данного заболевания. Например, длительное содержание молодых крыс на сахарозно-казеиновой диете вызывает изменения во всех органах и системах, но важнейшим органом-мишенью являются зубы, которые подвергаются кариозному процессу с последующим развитием пульпита, периодонтита и распространением воспалительного процесса на окружающие ткани. Или другой пример. Снижение кровотока в почках путем уменьшения просвета почечной артерии приводит к развитию стойкой артериальной гипертензии с последующим нарушением функции органов на системном уровне. Однако первичным звеном этих нарушений является изменение функции почек, в частности повышение выработки прессорных и снижение секреции депрессорных факторов. Таких примеров можно привести множество. Практически важно знать, какой из органов является основной мишенью для болезнетворного фактора.

Для выяснения этого вопроса используется метод моделирования *на органном уровне*. В его основе лежит установление функциональных, биохимических и структурных нарушений в изолированных органах, содержащихся (переживающих) в специальной среде для поддержания жизнедеятельности. Широко используются для оценки патогенеза влияния различных факторов на изолированное сердце, печень, почки, головной мозг и другие органы. При этом необходимо помнить, что полное выключение нейрогуморальных связей изолированного органа

с целостным организмом вносит существенные коррективы в интерпретацию полученных данных. Реакция органа на то или иное воздействие в условиях целостного организма может существенно отличаться благодаря компенсаторному влиянию других органов, изменению кровотока, нейрогуморальной регуляции метаболических процессов. Поэтому при необходимости прибегают к методу частично изолированных органов, связь которых с организмом осуществляется благодаря сохранению нервной регуляции или сосудистой системы.

Для изучения патогенеза изменений в отдельных органах при системном воздействии болезнетворного фактора широко используется метод «*выключения*». С этой целью в острых и хронических опытах на животных перерезают, разрушают или удаляют отдельные структуры. Например, удаление части зубов у собак приводит к перегрузке опорного аппарата сохранившихся зубов с последующим развитием воспалительного процесса в околозубных тканях челюсти. Одностороннее удаление слюнных желез у крыс вызывает компенсаторную гипертрофию симметричных желез. Пересечение нижнего альвеолярного нерва у собак способствует нарушению репаративной регенерации кости после травмы челюсти. Удаление околощитовидных желез у крыс приводит к резкому нарушению минерализации постоянно растущих зубов у крыс (гипоплазия эмали).

Выяснение вопроса о том, какой орган служит основной мишенью для патогенного агента, является важным, но недостаточным этапом углубленного анализа патогенеза развития патологического процесса. Даже в изолированном органе сохраняются структурно-функциональные связи между различными тканями, например между соединительнотканными и паренхиматозными элементами в почках и печени. При перфузии изолированного органа (сердца) питательной жидкостью частично сохраняется местная сосудистая регуляция метаболизма.

Для выделения «чисто тканевого компонента» патологии органа и исключения местных регуляторных влияний используется метод культуры тканей (*тканевой уровень* моделирования патологического процесса). Для его осуществления обычно берется срез ткани (или взвесь, например, костного мозга) органа животного, подвергнутого воздействию патогенного агента. Либо этим агентом влияют на изолированную ткань интактного животного. Ткань содержится в культуральной среде, которая обеспечивает основные процессы жизнедеятельности, и ее подвергают всестороннему исследованию с использованием разных методов. Таким образом, удается более точно, на тканевом уровне, определить точку приложения патогенного фактора в органе.

Следующим после тканевого является *клеточный и внутриклеточный уровень* исследования механизмов развития патологических процессов. С этой целью с помощью специальных методов изолируют, выделяют и культивируют в среде отдельные клеточные популяции и изучают многочисленные показатели, включающие мембранный потенциал, возбудимость, эндо- и экзоцитоз, внутриклеточные процессы, связанные с деятельностью мембран и органелл клеток. С помощью этого уровня моделирования раскрыты механизмы действия многих болезнетворных факторов: четыреххлористого углерода на гепатоциты, токсина ботулизма на нервные клетки, солей тяжелых металлов на мышцу сердца и клетки головного

мозга, перегревание зуба при препарировании — на клетки соединительной ткани пульпы одонтобласты и т.д. Влияние болезнетворных факторов на клетки, как правило, опосредовано изменением активности молекулярных структур.

Молекулярный уровень моделирования заключается в выделении и изучении изменения активности и свойств ферментов, белков и других соединений, а также рецепторного аппарата клеток под влиянием патогенных факторов. Молекулярная биология, разрабатывающая эти проблемы, — интенсивно развивающаяся самостоятельная наука, которая достигла больших успехов в изучении молекулярных механизмов патологических процессов.

Моделирование *на уровне генома* клетки преследует цель — изучение механизмов влияния болезнетворных факторов на мутацию клеток, что широко применяется для изучения этиологии и патогенеза наследственных и врожденных заболеваний, опухолевого роста, «болезней накопления» и др. Этот метод моделирования широко используется специалистами в области фундаментальной и медицинской генетики — одного из передовых направлений в науке. Молекулярный и генный уровни моделирования патологических процессов тесно связаны меду собой. Благодаря этим методам раскрыты некоторые механизмы влияния ионизирующей радиации, канцерогенных и других веществ на наследственный аппарат клетки, выведены линии животных с наследственной патологией, близкой к нозологическим формам болезней человека или с наследственной предрасположенностью к этим болезням.

Следует помнить, что наиболее полное понимание механизмов развития патологических процессов и болезней человека возможно лишь при использовании методологических принципов научного познания: от общего к частному с последующим обобщением полученных данных на уровне целостного организма. Следовательно, для достижения поставленных в патофизиологии задач должны быть использованы разные уровни моделирования типовых патологических процессов: от целостного организма до молекулярных структур. Каждый метод моделирования имеет свои ограничения, преимущества и недостатки. Но в целом следует помнить, что задача экспериментального моделирования патологических процессов на разных уровнях интеграции организма состоит в достижении главной цели патофизиологии — изучение этиологии, патогенеза и исходов болезней человека.

2. *Натурный эксперимент с участием человека.* Следует подчеркнуть, что организм человека как система на много порядков выше и сложнее, чем организм даже самых высокоорганизованных животных — человекообразных обезьян. Поэтому моделировать болезни человека в полном объеме на животных невозможно.

Цель натурного эксперимента с участием человека (неинвазивное изучение динамики патологических процессов непосредственно у постели больного) заключается в изучении состояния организма человека при воздействии на него внешних потенциально болезнетворных факторов, когда в эксперименте на животных эта цель не может быть достигнута.

Например, воздействие невесомости, гравитационных перегрузок, гиподинамии, высокого и низкого давления, измененного газового состава воздуха, испытание техники (космической, авиационной, морской и т.д.), влияние эмоциональных факторов, длительной изоляции и многих других факторов в конечном счете

может быть изучено только с участием человека, биологические свойства которого и социальные функции имеют значительные особенности.

Этот тип моделирования вынужденный, так как испытание целого ряда воздействий, в первую очередь экстремальных, может быть осуществлено только на людях, так как чувствительность и устойчивость организма человека к целому ряду факторов существенно отличается от реакции животных. Как правило, натурный эксперимент ставится после проведения предварительных исследований на животных и прогнозирования с целью максимального обеспечения безопасности возможных реакций у человека на изучаемое воздействие. Наиболее распространено проведение натурного эксперимента в космической, авиационной и морской медицине. Благодаря натурному эксперименту человечество добилось значительных успехов в освоении космического пространства, мирового океана, в создании современных летательных аппаратов, транспортных средств, другой современной техники и средств защиты от неблагоприятных факторов окружающей среды. На основании изучения болезней у постели больного были получены новые данные о фундаментальных механизмах развития онкологических, аллергических, гематологических и многих других заболеваний человека.

В исследованиях на моделях используются все известные науке методики: физические, химические, физиологические, электрофизиологические, гематологические, биофизические, биохимические, морфологические, электронно-микроскопические, изотопные, иммунологические и др.

3. *Метод сравнительно-эволюционного исследования патологии.* Основателем метода считается И.И. Мечников (1845–1916), который впервые связал сравнительный метод с эволюционной теорией. Применив метод сравнительной патологии для изучения воспаления, И.И. Мечников показал его значение для понимания структуры и механизмов физиологических и патологических реакций и процессов у высших организмов и человека, сформированных в процессе эволюции.

4. *Методы математического и электронно-кибернетического моделирования, создания искусственных систем или органов.* В последнее время особенно широко развиваются методы математического и электронно-кибернетического моделирования, создания искусственных систем или органов. Разработка и применение этих методов возможно только при наличии данных, полученных в результате экспериментального моделирования на разных уровнях интеграции организма. Например, вопросы, связанные с биомеханикой жевательного аппарата, моделируются с помощью специальной программы, которая основана на конкретных данных по прочности костной ткани, форме, размеру, плотности кости, возрасту и состоянию здоровья пациента. Таким образом, с помощью компьютера удается с известной степенью вероятности прогнозировать изменения в зубочелюстной системе при использовании дентальных имплантатов и найти оптимальное решение для проведения лечебных и реабилитационных мероприятий у пациента. Созданы математические и электронно-кибернетические модели работы сердца и сосудов, почек, печени и других органов и систем. Данное направление в моделировании в настоящее время интенсивно развивается; оно в значительной степени определяет уровень развития медицинской науки в целом и патофизио-

логии в частности. Прогресс в создании искусственных органов и систем (сердца, сосудов, суставов, сенсорных устройств и др.) во многом обязан разработке адекватных математических моделей, в основу которых положены функции органов в норме и патологии с учетом условий их действия.

Требования, предъявляемые к моделям болезней. Основные требования, предъявляемые к моделям болезней (патологических процессов), при моделировании с использованием животных: идентичность болезнетворных факторов, условий возникновения и периодов развития патологии и болезни; сходство функциональных и морфологических изменений на различных уровнях интеграции организма (системном, органном, клеточном, субклеточном и молекулярном), эффективность действия одних и тех же лекарственных препаратов для лечения в клинике и эксперименте. Особое значение имеет выбор животных. Они должны реагировать на данный болезнетворный фактор так же, как и человек. Это зависит от особенностей иммунной реактивности животного, скорости метаболизма, основного обмена, проницаемости внешних и внутренних барьеров, возраста и продолжительности жизни.

Допустимые отличиями экспериментальной модели от оригинала, т.е. от нозологической формы болезни человека: разная длительность периодов болезни, интенсивность и распространенность патологических процессов у подопытных животных.

Следует все же признать, что основной метод моделирования в патофизиологии — организменный, так как он позволяет выявить основные закономерности происхождения, течения и исхода заболевания человека, в то время как все другие уровни моделирования в большей мере рассматривают организм как биологический объект.

При моделировании необходима четкая постановка реальной цели и конкретных задач исследования с обоснованием информативных методик, адекватных его цели и задачам, объективный анализ и синтез полученных данных. Любой метод экспериментального моделирования имеет свои границы и разрешающие возможности, так как полностью воспроизвести болезнь человека на животных невозможно. При постановке опытов следует соблюдать «Правила» гуманного отношения к животным, вытекающие из Приказа Министра здравоохранения №755 от 12.08.77 г.

1.3. МЕСТО ПАТОФИЗИОЛОГИИ В ВЫСШЕМ МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ

В основе патофизиологии как учебного предмета лежит раскрытие главным образом функциональных аспектов болезни человека, т.е. физиология больного организма в динамике его взаимодействия с окружающей средой.

Цели патофизиологии в подготовке будущего врача:

- познание патологических процессов, общих для многих болезней или для их групп;
- получение фундаментальных сведений о сущности болезни и законах ее развития;
- формирование и развитие в конечном счете клинического мышления.

Патофизиология — неотъемлемая часть общего медицинского предмета (патология человека), который включает в себя как функциональные, так и тесно связанные с ними структурные нарушения (патологическая анатомия) в организме в процессе развития болезни. Таким образом, патофизиология и патологическая анатомия являются частью единой науки — патологии человека. Оба предмета объединены одной целью, но для ее достижения используются преимущественно различные методические подходы: функциональный и морфологический, хотя четкую границу провести между ними нельзя.

Приступая к изучению патофизиологии и специальных медицинских дисциплин, студент-медик на первых курсах уже ознакомился с общебиологическими представлениями о деятельности здорового организма человека, функциях его органов (кафедры нормальной анатомии, физики, физиологии, гистологии, биохимии и др.). Таким образом, студент в определенной степени уже владеет биологической номенклатурой и терминологией, относящейся к организму человека.

Следует отметить тесную связь между дисциплинами, изучающими патологические процессы, и дисциплинами, изучающими организм в норме, — анатомией и физиологией. Академик Г.Н. Крыжановский отмечал, что различия между физиологическими и патологическими реакциями определяются *мерой* их осуществления. Если эта мера соответствует потребности организма, реакция имеет адаптивный, физиологический характер; а если не соответствует, то реакция приобретает дизадаптивный, т.е. патологический характер.

К дисциплинам, изучающим патологические процессы в организме и развитие болезни, относятся, как было сказано ранее, патофизиология и патологическая анатомия. Объектом патологической анатомии служат главным образом изменения морфологической структуры клеточных и тканевых элементов при патологическом процессе, без знания которых невозможно создать общую модель патологического процесса, поскольку функциональные изменения происходят на морфологическом субстрате. Организм представляет единство морфологических структур и физиологических функций, и только их совместное рассмотрение дает возможность представить картину изменений, происходящих в организме в результате патологического процесса. Иными словами, патологическая анатомия изучает изменения в строении органов, тканей, клеток, а патофизиология рассматривает функциональные изменения в организме, происходящие в результате их повреждения. Патофизиология кроме сведений, полученных при клинических исследованиях, широко применяет эксперимент, изучая отдельные стадии и стороны патологического процесса на животных.

Патофизиология как фундаментальная наука в системе медицинского образования занимает особое место. Являясь интегративной медико-биологической наукой, связывающей фундаментальные основополагающие предметы (физиологию, биохимию, биофизику, морфологию и др.) с клиническими дисциплинами, она способствует развитию врачебного мышления. По выражению академика Г.Н. Крыжановского (1990), «*патофизиология — мост между базисными теоретическими образовательными дисциплинами и клиникой*».

Табл. 1.2. Разделы патофизиологии

Раздел	Содержание раздела
Общая нозология	Суть и критерии болезни Общая этиология Общий патогенез Общий саногенез Механизмы выздоровления и исхода болезней
Типовые патологические процессы	Воспаление Отек Лихорадка Гипоксия Типовые повреждения клетки Типовые нарушения микроциркуляции Типовые нарушения обмена веществ Тканевой рост
Клиническая патофизиология (патофизиология органов и систем)	Патофизиология нервной системы Патофизиология эндокринной системы Патофизиология иммунной системы Патофизиология системы крови Патофизиология сердечно-сосудистой системы Патофизиология системы внешнего дыхания Патофизиология системы пищеварения Патофизиология системы выделения

Традиционно патофизиология как учебная медицинская дисциплина делится на три основных взаимосвязанных раздела: общую нозологию (общее учение о болезни), типовые патологические процессы и клиническую патофизиологию или патофизиологию органов и систем (*табл. 1.2*).

Третий раздел предмета (см. *табл. 1.2*) в наши дни по своей сути все больше приобретает черты *клинической патофизиологии*, изучающей общие вопросы этиологии, патогенеза и исходов болезней человека. Необходимость в выделении этого раздела обусловлена тем, что для большинства болезней человека отсутствуют адекватные экспериментальные модели, а развитие неинвазивных и малоинвазивных методов исследования часто позволяет в полной мере оценить состояние внутренних органов и регуляторных систем. Принципы гуманизма не позволяют широко использовать лабораторных животных для решения проблем патофизиологии. Это возможно в том случае, если проведение исследований в клинических условиях невозможно по этическим соображениям.

Клиническая патофизиология — наиболее интенсивно развивающийся раздел дисциплины, что связано с успехами других медико-биологических и технических наук. Цель клинической патофизиологии заключается в изучении наиболее общих вопросов этиологии и патогенеза болезней человека с помощью разнообразных клинических и физиологических методов исследования. В соответствии с этой целью в задачи клинической патофизиологии входят изучение, анализ характера и тяжести нарушений функций жизненно важных органов и систем больного на каждом этапе развития заболевания. Результаты функционального исследования органов и систем больного человека используются для обоснования адекват-

ного лечения и профилактики заболеваний. В задачу клинической патофизиологии входит также выяснение компенсаторных возможностей организма, которые обеспечивают его функционирование в условиях болезни и патологического процесса, оценка характера и степени дизрегуляции нервного, эндокринного, иммунного, температурного, физико-химического и других сторон гомеостаза.

Резюме

Патофизиология — интегративная фундаментальная медико-биологическая наука о жизнедеятельности больного организма человека, изучающая причины, общие закономерности и механизмы возникновения, развития, исхода и принципы коррекции заболеваний, механизмы выздоровления.

Предметом исследования патофизиологии является изучение причин, наиболее общих закономерностей нарушения функций клеток, органов в больном организме, механизмов выздоровления.

Задачи патофизиологии: получение фундаментальных сведений о сущности болезни, законах ее развития и механизмах выздоровления; познание патологических процессов, общих для многих болезней.

Основные методы патофизиологии: экспериментальное моделирование, натурный эксперимент с участием человека, сравнительно-эволюционное исследование патологии, математическое и электронно-кибернетическое моделирование, создание искусственных систем или органов.

Вопросы для повторения

1. Определение понятия «патофизиология».
2. Предмет исследования патофизиологии.
3. Задачи патофизиологии.
4. Методы патофизиологии.
5. Экспериментальное моделирование, виды.
6. Место патофизиологии в высшем медицинской образовании.

Общее учение о болезни (общая нозология)

2

2.1. **Современные представления о болезни** 35
2.2. **Классификация болезней** 42
2.3. **Формы и стадии развития болезни** 43
2.4. **Исходы болезни** 44
Вопросы и задачи для повторения 47

2.1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БОЛЕЗНИ

Эмпирические научные обобщения, раскрывая содержание исследуемого предмета, не могут дать понимания сущности явлений, составляющих фундаментальную основу предмета, определяющую его возникновение, существование и развитие. Суть самих явлений может быть понята лишь на теоретическом уровне, использующем накопленный наукой эмпирический материал. Таким теоретическим уровнем медицины выступает нозология.

Нозология (от греч. *nosos* — болезнь и *logos* — учение) — общее учение о болезни, изучающее болезнь как состояние человека, при котором патологический процесс нарушает выполнение им его социальных функций.

Нозология совместно с медико-биологическими аспектами состояния организма человека рассматривает ряд социально обусловленных проблем, влияющих на здоровье человека.

Предмет нозологии — человек в его целостности, социальные функции которого нарушены патологией организма.

Проблемы нозологии решаются на теоретическом уровне с использованием как материалов медико-биологических, так и медико-социальных (медицинская социология, экология, статистика и другие науки о человеке — биология человека, антропология, экология человека и др.). Таким образом, нозология связывает медико-биологические науки со всем комплексом наук о человеке.

Различие между животным и человеком заключается в том, что организм животного выполняет только одну функцию — обеспечение его жизнедеятельности. Эту же функцию выполняет и организм человека, но не ограничивается ею. Жизнедеятельность здорового человеческого организма является биологической основой для выполнения человеком его главной функции — социальной, определяющей его сущность.

Животное в составе сообщества (популяции) самостоятельно осуществляет свою жизнедеятельность, используя природные факторы. Человеческое общество в этом смысле отличается тем, что существует за счет деятельности каждого его

члена, поскольку использование природных ресурсов осуществляется с помощью производительного труда. При этом каждый человек создает определенную часть общего продукта, потребного для его существования. В результате специализации деятельности людей каждый человек выполняет определенную социальную роль, дополняющую деятельность других членов общества. Это и является его социальной функцией — деятельность на пользу всего общества. В свою очередь общество обеспечивает каждого члена условиями, необходимыми для его деятельности, в том числе и для сохранения здоровья.

Нозология как общее теоретическое учение о болезни не рассматривает конкретные патологические процессы, их формы и течение. Предмет ее изучения в следующем: в чем состоит суть болезни как особого состояния человека; причины и условия ее возникновения; стадии развития болезни; классификация болезни и ее элементов.

Сущность основной категории нозологии (болезни человека) может быть определена путем сопоставления двух основных категорий, качественно отличающихся друг от друга: «здоровье» и «болезнь». Состояние здоровья и болезни могут много раз сменять друг друга на протяжении жизни индивида.

Определение «здоровье» зафиксировано в преамбуле Устава Всемирной организации здравоохранения.

Здоровье (от лат. *sanitas*) — состояние полного физического, душевного и социального благополучия человека, допускающее наиболее полноценное его участие в различных видах общественной и трудовой деятельности, а не только отсутствие болезней и физических дефектов.

Таким образом, здоровье — это не только отсутствие болезни или физических дефектов. Исходя из этого определения, можно сказать, что болезнь всегда включает патологию как физическое неблагополучие, но не всякая патология развивается в болезнь. Если организм реагирует, например, на изменение температуры в небольших пределах — физиологически, т.е. кровеносные сосуды расширяются или сужаются, увеличивается или уменьшается потоотделение и т.п., то реакция носит приспособительный характер и болезнь не развивается. При воздействии же на кожный покров очень высокой или низкой температуры ткани разрушаются, и организм реагирует на это воспалением, т.е. патологически, вследствие чего развивается болезнь.

Основным критерием здоровья следует считать оптимальное состояние любого живого организма при наличии механизмов, поддерживающих неравновесное состояние клеток, тканей и организма в целом, обеспечивающее его приспособление к непрерывно меняющимся условиям внешней среды. Для человека как существа социального существование, допускающее наиболее полноценное участие в различных видах общественной и трудовой деятельности, определяется следующими *критериями здоровья*:

- уравновешенность организма с внешней средой;
- соответствие структуры и функции;

- способность организма поддерживать гомеостаз;
- полноценное участие в трудовой деятельности.

Кроме понятия «здоровье», существует также понятие «норма». Оба эти понятия очень тесно связаны друг с другом, но все же они не совсем идентичны.

Норма — более общее понятие, определяющее многие процессы и явления для живых организмов. Оно выражает качественно особое состояние живого организма как целого в каждый отдельный момент его существования.

Норма (от греч. *norma* — мерило, способ понимания) — термин, весьма близкий к понятию «здоровье», но не исчерпывающим данный термин вполне.

В качестве нормы принимаются определенные параметры анатомических и физиологических структур и функций организма, в границах минимального и максимального количественного выражения признака. Например: рост, вес, частота сокращений сердца, частота дыхания, количество гемоглобина в крови и т.д. Если признаки количественно не выходят за рамки нормы, то считается, что организм здоров.

С одной стороны, можно быть здоровым по основным показателям строения и функции организма, но иметь отклонения от нормы по некоторым отдельным признакам (росту, умственным способностям, особенностям поведения в обществе). С другой стороны, можно быть больным и в то же время обладать вполне нормальным, с точки зрения общепринятых канонов морали, поведением, выдающимися умственными способностями. Все это говорит об относительности терминов «норма» и «здоровье» и о некоторой условности масштабов их оценки для каждого отдельного человека.

В практической медицине очень часто пользуются выражениями «нормальная температура», «нормальная электрокардиограмма», «нормальная масса», «нормальный рост», «нормальный состав крови» и т.п. В данном случае имеется в виду норма как статистическая средняя величина из этих измерений у большого количества здоровых людей (*статистическая норма*). Часто при этом указывают пределы возможных колебаний. Среднестатистическая норма учитывает расовые, возрастные, половые и конституционные особенности, но она не может учитывать все возможности генотипа.

Болезнь как результат развития патологии приводит к невозможности для человека выполнять социальную функцию, что подтверждается врачом, освобождающим его от трудовой деятельности. Согласно определению, данному академиком А.Д. Адо:

Болезнь (от лат. *morbus*) — это жизнь поврежденного организма при участии процессов компенсации нарушенных функций, сопровождающаяся снижением трудоспособности организма и являющаяся качественно новым процессом.

Болезнь — это нарушение нормальной жизнедеятельности организма, возникающее под влиянием вредных для него факторов внешней среды и характеризу-

ющееся ограничением приспособляемости человека при одновременной активации защитно-компенсаторных механизмов.

Болезнь — состояние человека, при котором он в результате патологического процесса, изменившего физиологические функции организма, не способен выполнять свои социальные функции и нуждается в специальных мерах со стороны общества для их восстановления, т.е. выздоровления.

Основной признак, характеризующий болезнь как с биологической, так и с социальной точки зрения, — «стеснение», нарушение, повреждение жизни при болезни. Этот признак подчеркивал И.М. Сеченов. Он считал, что болезни возникают под влиянием «разрушительных раздражений» окружающей среды. Известнейший немецкий патолог Рудольф Вирхов, основоположник теории целлюлярной патологии, утверждал, что болезнь — это повреждение клеток, от которых «…зависит жизнь, здоровье, болезнь и смерть». Крупнейший отечественный физиолог И.П. Павлов (1849–1936) говорил о различных «поломах» структуры, функции и регуляции функции при болезнях. Первичным и основным процессом в развитии болезни служат *повреждение, разрушение, дезорганизация структур и функций заболевшего организма*.

Болезнь является одним из проявлений всего живого. В связи с тем, что болезнь представляет собой прежде всего жизненный процесс, то, естественно, все признаки жизни, свойственные ей и характерные для нее, присущи и болезни. Во время болезни организм тоже обладает реактивностью, приспособляемостью к существованию в окружающей среде, в нем продолжаются в различных формах процессы роста и размножения клеток, обмен веществ и энергии.

У человека как существа социального важнейшим и обязательным звеном в поддержании здоровья и развития болезни является опосредование биологических (физиологических) процессов социальными факторами. Важнейшая роль социальных факторов в развитии патологии становится очевидной при изучении действия любых болезнетворных причин на организм человека. Хорошо известны влияния социальных факторов на возникновение эпидемических процессов (внутрибольничные, водопроводные, военные, голодные эпидемии). Социальные факторы опосредуют начало болезней питания людей (голодание, недоедание, авитаминозы), создают у людей особые, свойственные только человеку болезни, почти не встречающиеся в природе у животных (инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь, бронхиальная астма, психические болезни и ряд других). Научно-технический прогресс сопровождается появлением многих новых, ранее неизвестных, болезнетворных факторов, таких как ионизирующая радиация, токсичные, канцерогенные, аллергенные продукты промышленного производства.

Важно подчеркнуть, что болезнь — качественно новый жизненный процесс, при котором хотя и сохраняются функции, присущие здоровому организму, но появляются новые изменения. Например, у здорового человека количество вновь образующихся клеток в организме строго равно числу погибших (в результате завершившегося жизненного цикла) клеток. У больного с опухолями появляется клон клеток, обладающих высоким потенциалом к размножению, но при этом сохраняются и нормально функционирующие клеточные системы. На уровне целого ор-

ганизма при болезни возникает новое качество — снижение приспособляемости и трудоспособности.

Резюмируя все изложенное, можно дать следующее определение болезни.

Болезнь — это сложная общая реакция организма на повреждающее действие факторов внешней среды; это качественно новый жизненный процесс, сопровождающийся структурными, метаболическими и функциональными изменениями разрушительного и приспособительного характера в органах и тканях, приводящими к снижению приспособляемости организма к непрерывно меняющимся условиям окружающей среды и ограничению трудоспособности.

Важными *критериями болезни* служат жалобы больного (недомогание, боль, различные функциональные нарушения и др.), которые не всегда объективно отражают состояние организма:

- жалобы больного (субъективный критерий);
- результаты объективного обследования больного (объективный критерий);
- снижение приспособляемости и трудоспособности.

В ряде случаев люди с повышенной мнительностью и поверхностно, но достаточно широко осведомленные об отдельных симптомах того или иного заболевания(-ий) и причинах, их вызывающих, могут дезинформировать врача, рассказывая ему о своих недомоганиях и связывая их со спецификой профессии (работа с источниками радиоактивного излучения) или определенным местом жительства (в зонах, на их взгляд, экологического неблагополучия). Студенты медицинских вузов, приступая к изучению клинических дисциплин и знакомясь с симптомами отдельных заболеваний, часто «проецируют» их на себя, сверяя написанное на страницах учебников с собственным самочувствием («болезнь третьего курса»).

Среди определяющего критерия болезни выделяют результаты объективного обследования пациента с привлечением широкого комплекса лабораторно-инструментальных методов исследования, позволяющих выявить те или иные отклонения от нормы и установить характерные симптомы (признаки) заболевания.

К важнейшему критерию болезни, как уже указывалось ранее, относят снижение приспособляемости и трудоспособности. Для выявления снижения приспособительных возможностей организма проводятся так называемые функциональные пробы, когда организм (орган, система органов) искусственно ставится в условия, в которых он вынужден проявлять усиленную способность к функционированию. В этой связи введено понятие «функциональный резерв», т.е. показатель, отражающий минимальную величину нагрузки, ведущей к расстройству функции того или иного органа (например, функциональные нагрузки, применяемые для выявления отклонений ЭКГ; так называемая сахарная нагрузка при сахарном диабете).

Предболезнь, или предповреждение, — начало нарушения оптимального взаимодействия организма и внешней среды (жизнедеятельность организма на грани здоровья и болезни).

Фазы предболезни:

- *1-я фаза* — преобладание неспецифических жалоб при практически сохранной работоспособности; нарушение гомеостаза происходит на уровне информационных и энергетических процессов;
- *2-я фаза* — переход этиологических факторов в патогенетические, возникают метаболические и структурные изменения.

Предболезнь (предповреждение) — состояние организма, у которого в силу сложившихся опасных внешних условий, ослабления адаптивно-компенсаторных механизмов и т.п. значительно понижен порог резистентности к воздействию патогенных факторов, и любое воздействие приведет к развитию патологического процесса.

К предболезни относятся такие состояния как наследственная предрасположенность к заболеваниям, таким как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, атопическая аллергия и многое другое. Умеренно выраженное иммунодефицитное состояние, содержание гемоглобина и эритроцитов на уровне нижней границы нормы относятся к категории предпатологии, которая может развиться в патологию при неблагоприятных воздействиях внешней среды. Низкое содержание минералов в костях создает риск переломов и прогрессирующего разрушения тканей пародонта. Беременные составляют группу риска по развитию кариеса и гингивита.

Состояние предболезни во многих случаях достаточно достоверно определяется и требует в каждом отдельном случае принятия мер по его устранению методами социальной компенсации, включая и медицинское вмешательство в необходимых случаях. В одних случаях рекомендуются мероприятия по усилению иммунитета, например закаливание, в других — назначаются диеты и пищевые добавки, содержащие необходимые микроэлементы (йод, селен, железо), кальций, фосфор, витамины, антиоксиданты и др. Если в группе риска находится большая группа людей, например в очаге эпидемии, такой мерой будет вакцинация населения.

Недостаточное внимание к стадии предболезни приводит к тому, что врач сталкивается с уже развившейся патологией, вместо того чтобы предотвратить ее.

Начало патологического процесса определяется природой патогенного фактора. Травматическое повреждение дает немедленную патологическую реакцию, поскольку при этом разрушаются ткани организма, что требует немедленной компенсации нарушенных травмой структур.

При каждой болезни в организме неизбежно возникают, с одной стороны, чисто патологические явления, т.е. нарушения нормальной структуры и функции, а с другой — компенсаторные процессы, представляющие собой проявление деятельности нормальных регуляторных механизмов. Эти два вида явлений находятся обычно в сложном сочетании и взаимодействии. Такое сочетание патологических и защитно-приспособительных реакций получило название *патологический процесс*.

Патологический процесс — сочетание патологических и защитно-приспособительных реакций в поврежденных тканях, органах или организме, проявляющихся в виде морфологических, метаболических и функциональных нарушений.

Табл. 2.1. Отличия патологического процесса от болезни

Состояние	Отличие
Болезнь	Всегда имеет одну главную причину — специфический производящий этиологический фактор
	Сопровождается снижением приспособляемости и ограничением трудоспособности организма
	Часто это комбинация нескольких патологических процессов
Патологический процесс	Вызывается многими причинами
	Может не сопровождаться снижением приспособляемости организма и ограничением трудоспособности
	Может обусловливать различные симптомы болезней в зависимости от локализации

Патологический процесс лежит в основе любой болезни, но не является ею (*табл. 2.1*).

Патологическая реакция — кратковременная необычная реакция организма на какое-либо воздействие.

Например, кратковременное повышение артериального давления под влиянием отрицательных эмоций, аллергические реакции, патологические рефлексы с участием ЦНС (симптомы Бабинского, Россолимо и др.), фагоцитоз при воспалении, централизация кровообращения при шоке.

Нередко различные патологические процессы и отдельные патологические реакции клеток, тканей у человека и животных встречаются в виде постоянных сочетаний или комбинаций, сформировавшихся и закрепленных в процессе эволюции. Это типовые патологические процессы.

Типовой (типический) патологический процесс — патологический процесс, сложившийся эволюционно и генетически запрограммированный, встречающийся в виде постоянных сочетаний или комбинаций (независимо от вида животного и причины его вызвавшей).

К ним относятся воспаление, отек, опухоль, лихорадка, гипоксия, стаз, гиперемия, ишемия, дистрофия и др.

Патологическое состояние — это медленно (вяло-) текущий патологический процесс.

Может возникнуть в результате ранее перенесенного заболевания (рубцовое сужение пищевода после ожоговой травмы, послеоперационный рубец, состояние после ампутации конечности, резекции почки, удаления зуба) или вследствие нарушения внутриутробного развития (косолапость, плоскостопие, дефект верхней губы и твердого нёба). Это итог закончившегося патологического процесса, в результате которого стойко изменилась структура органа, возникли атипические

замещения в определенной ткани организма. Патологическое состояние, как известно, характеризуется снижением резистентности организма, что может способствовать переходу в болезнь. Например, родимое пятно при воздействии механических, химических и физических (солнечная радиация) факторов может трансформироваться в злокачественную опухоль — меланосаркому.

Патологическое состояние бывает приобретенным и врожденным. Пример *приобретенного патологического состояния* — рубцовые изменения в тканях и органах после ожогов, ампутация конечностей и т.д. Патологическое состояние служит фоном для развития нового патологического процесса. Отсутствие нижней конечности перераспределяет нагрузку на опорно-двигательный аппарат и вызывает деформацию костей скелета, в том числе позвоночника. Бактерионосительство после перенесенного инфекционного заболевания также относится к патологическому состоянию, так как при ослаблении иммунитета инфекционный процесс может возобновиться. Остеопороз длительное время не является болезнью, а патологическим состоянием. Но при его прогрессировании легко возникают переломы костей.

К *врожденным патологическим состояниям* относятся многочисленные пороки развития: первичное отсутствие зубов при дефектах развития соединительной ткани, расщелины губы и нёба, недоразвитие нижней челюсти и др. Первичное иммунодефицитное состояние может длительное время не проявляться в виде болезни. В результате стрессорных воздействий, нарушения питания, воздействия инфекции и других факторов латентно протекающее патологическое (иммунодефицитное) состояние способствует возникновению болезни. Еще раз следует подчеркнуть, что такие состояния не являются болезнью, но люди, имеющие эти дефекты, находятся в группе риска и у них легче развивается болезнь. Например, при расщелинах нёба нарушено дыхание, снижен иммунитет и часто развиваются инфекционные заболевания; недоразвитие нижней челюсти у детей приводит к тяжелым нарушениям со стороны органов дыхания. Выявление и диспансеризация лиц с патологическими состояниями — важная не только медицинская, но и социальная задача. Разработка и совершенствование методов профилактики болезней и пропаганда здорового образа жизни снижает также число людей с патологическими состояниями, что уменьшает риск новых болезней.

2.2. КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ

Как правило, классификация болезней — это определенная система распределения болезней, а также симптомокомплексов (синдромов), патологических состояний и симптомов (признаков) в классы и группы в соответствии с принятыми в медицине и патологии критериями.

Известно много подходов к классификации болезней.

Этиологический — по причине, вызвавшей их возникновение: инфекционные, травматические, алиментарные и др.

Патогенетический — исходя из особенности их патогенеза: воспалительные, аллергические, онкологические и др.

Органный — исходя из преимущественного поражения органа: болезни мозга, сердца, легких, желудка, печени, почек, кожи и др.

Возрастной — основанный на возрастных различиях организма человека: болезни новорожденных, детские болезни, болезни пожилого возраста, болезни старческого возраста и др.

Половой — основанный на половых различиях организма человека: мужские и женские болезни.

Социальный — токсикомании, наркомании, алкоголизм, табакомания.

2.3. ФОРМЫ И СТАДИИ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ

Каждая болезнь в зависимости от характера и тяжести развивается в течение большего или меньшего времени. Одни болезни протекают очень быстро, другие медленно. С точки зрения быстроты развития болезней различают острейшие — до 4 дней, острые — около 5–14 дней, подострые — 15–40 дней и хронические, длящиеся месяцы и годы. Разделение это несколько условно, однако термины «подострая», «острая» и «хроническая» болезнь применяются широко.

При большом разнообразии проявлений патологии, обусловленном как индивидуальными свойствами организма, так и различием реакций на конкретные болезнетворные факторы, в развитии болезни можно выделить следующие стадии:

I. *Латентная* (*скрытая*) — начало болезни (скрытый переход от нормы к патологии). Длится от момента действия патогенного (повреждающего) фактора на организм до появления первых признаков заболевания.
II. *Продромальная* — в течение которой появляются первые (как правило, неспецифические) признаки болезни (повышение температуры, головная боль, слабость, снижение аппетита, физической и умственной работоспособности) с последующим развертыванием клинических проявлений, свойственных данному заболеванию.
III. *Собственно болезнь* (стадия клинических проявлений, разгара болезни) — характеризуется специфическими (характерными) для конкретной болезни симптомами (признаками, проявлениями).
IV. *Исходы болезни.*

Начало болезни, или «предболезнь», выражает процесс первичного воздействия болезнетворных факторов на организм и мобилизации его защитных реакций. Защитные реакции во многих случаях могут остановить развитие патологического процесса и не допустить развития клинических признаков заболевания.

Латентная стадия, свойственная для патологии, вызываемой микропатогенами (инфекционные болезни), называется *инкубационным периодом*. Длительность латентного периода зависит как от вида микропатогена, так и от индивидуальных особенностей организма и может продолжаться от нескольких часов при острых респираторных заболеваниях до нескольких лет (например, при лепре). Латентный период начинается с момента инвазии микроорганизмов в организм, что вызывает физиологическую реакцию неспецифической системы защиты. Реакция человеком не ощущается до той поры, пока популяция микроорганизмов не достигнет количественного уровня, при котором неспецифическая система защиты не может противостоять повреждающему действию микропопуляции и включается специфическая (иммунная) система. Для лучевой болезни, поражений бое-

выми отравляющими веществами, к примеру, она называется *латентным периодом,* для опухолей — *состоянием предболезни* (*предрак*).

Начальный период при разных видах болезни может быть очень коротким (механическая травма, острое отравление) или очень длинным (болезни обмена веществ, опухоли, некоторые инфекции). Однако для большинства известных в настоящее время болезней время наступления и продолжительность предболезни определить трудно. Оно может изменяться индивидуально при одном и том же заболевании (гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда) при некоторых вирусных болезнях (бешенство), варьируя в широких пределах.

Стадия собственно болезни характеризуется наиболее выраженными общими и местными проявлениями, характерными для каждого конкретного заболевания. Изучение их составляет задачу клинических дисциплин.

2.4. ИСХОДЫ БОЛЕЗНИ

Различают следующие исходы болезни:

1. *Выздоровление* (полное, неполное) — восстановление нарушенных функций больного организма, его приспособление к существованию в окружающей среде и (для человека) возвращение к трудовой деятельности (*табл. 2.2*).
2. *Переход в хроническую форму* — затяжное, хроническое (несколько месяцев и лет) течение при неблагоприятном развитии болезни.
3. *Смерть.*

При *полном выздоровлении* (*restitutio ad integrum* — восстановление к целому, невредимому) в организме не остается следов тех расстройств, которые были при болезни. Адаптивные процессы и реакции полностью восстанавливают гомеостаз организма. При *неполном выздоровлении* сохраняются в разной степени выраженности структурные изменения и функциональные ограничения в отдельных органах и их регуляции. Неполное выздоровление может выражаться:

- *рецидивами* (лат. *recidivus* — возвращающийся, возобновляющийся) — возврат той же болезни, повторное проявление признаков болезни после промежутка облегчения (ремиссии, от лат. *remissio* — уменьшение, ослабление);
- *осложнением* (лат. *complicatio*) — переход в новую болезнь или присоединение к основному заболеванию нового патологического процесса);
- *развитием инвалидности.*

Смерть клиническая — отсутствие внешних признаков жизни (сознания, сердечной деятельности, дыхания, рефлексов). Однако в тканях на сниженном уровне сохраняются обменные процессы. Клиническая смерть — обратимое состояние, продолжительность ее, как правило, у человека 5–6 мин (до наступления необратимых изменений в высших отделах ЦНС). При проведении реанимационных мероприятий можно восстановить все функции организма.

Смерть биологическая — необратимое прекращение жизнедеятельности организма; трупное охлаждение, появление трупных пятен, трупное окоченение.

Частым исходом болезни или патологического процесса является *патологическое состояние,* которое характеризуется стойким изменением структуры и функции органов и систем.

Табл. 2.2. Механизмы выздоровления

Механизм выздоровления	Реакции организма
Срочные (неустойчивые, «аварийные»)	Защитно-компенсаторные реакции, возникающие в первые секунды и минуты после воздействия и представляющие собой главным образом защитные рефлексы, с помощью которых организм освобождается от вредных веществ и удаляет их (рвота, кашель, чихание). К этому типу реакций следует отнести также выделение адреналина и глюкокортикоидных гормонов коры надпочечников при стресс-реакции, а также реакции, направленные на поддержание артериального давления, содержание сахара в крови и других так называемых жестких констант
Относительно устойчивые	Защитно-компенсаторные механизмы (фаза адаптации по Г. Селье), действующие в течение всей болезни: • *включение резервных возможностей* или *запасных сил* поврежденных и здоровых органов (в здоровом организме используется лишь 20% мощности сердечной мышцы, 20–25% дыхательной поверхности легких, 20–25% клубочкового аппарата почек, 12–15 паренхиматозных элементов печени и др.); • *включение многочисленных аппаратов регуляторных систем* (переключение на высокий уровень теплорегуляции, увеличение числа эритроцитов и др.); • *нейтрализация ядов* (связывание с белками крови, нейтрализация путем окисления, восстановления, алкилирования, метилирования и др.); • *включение системы активной соединительной ткани* (А.А. Богомолец), играющей очень важную роль в механизмах заживления ран, воспаления, иммунных и аллергических реакций
Устойчивые	Защитно-компенсаторные реакции, (компенсаторная гипертрофия, репаративная регенерация, иммунитет), сохраняющиеся месяцы и годы после перенесенной болезни

Резюме

Современные представления о болезни

Нозология — общее учение о болезни, изучающее болезнь как состояние человека, при котором патологический процесс нарушает выполнение им его социальных функций.

Здоровье — состояние полного физического, душевного и социального благополучия человека, допускающее наиболее полноценное его участие в различных видах общественной и трудовой деятельности, а не только отсутствие болезней и физических дефектов.

Норма — термин, весьма близкий к понятию «здоровье», но не исчерпывающий данный термин вполне.

Болезнь — сложная общая реакция организма на повреждающее действие факторов внешней среды; это качественно новый жизненный процесс, сопровождающийся структурными, метаболическими и функциональными изменениями разрушитель-

ного и приспособительного характера в органах и тканях, приводящими к снижению приспособляемости организма к непрерывно меняющимся условиям окружающей среды и ограничению трудоспособности.

Предболезнь — начало нарушения оптимального взаимодействия организма и внешней среды (жизнедеятельность организма на грани здоровья и болезни).

Патологический процесс — сочетание патологических и защитно-приспособительных реакций в поврежденных тканях, органах или организме, проявляющихся в виде морфологических, метаболических и функциональных нарушений.

Патологическая реакция — кратковременная необычная реакция организма на какое-либо воздействие.

Типовой патологический процесс — патологический процесс, сложившийся эволюционно и генетически запрограммированный, встречающийся в виде постоянных сочетаний или комбинаций (независимо от вида животного и причины его вызвавшей).

Патологическое состояние — медленно (вяло-) текущий патологический процесс.

Основные принципы классификации болезней: этиологический, патогенетический, органный, возрастной, половой, социальный.

Формы и стадии развития болезни

Латентная — начало болезни (скрытый переход от нормы к патологии; длится от момента действия патогенного (повреждающего) фактора на организм до появления первых признаков заболевания.

Продромальная — в течение которой появляются первые (как правило, неспецифические) признаки болезни (повышение температуры, головная боль, слабость, снижение аппетита, физической и умственной работоспособности) с последующим развертыванием клинических проявлений, свойственных данному заболеванию.

Собственно болезнь (стадия клинических проявлений, разгара болезни) — характеризуется специфическими (характерными) для конкретной болезни симптомами (признаками, проявлениями).

Исходы болезни

Выздоровление (полное, неполное) — восстановление нарушенных функций больного организма, его приспособление к существованию в окружающей среде и (для человека) возвращение к трудовой деятельности.

Переход в хроническую форму — затяжное, хроническое (несколько месяцев и лет) течение при неблагоприятном развитии болезни.

Смерть.

Механизмы выздоровления: *срочные* (неустойчивые, «аварийные»), *относительно устойчивые, устойчивые.*

Смерть клиническая — отсутствие внешних признаков жизни (сердечной деятельности и дыхания). Однако в тканях сохраняются на сниженном уровне обменные процессы.

Смерть биологическая — необратимое прекращение жизнедеятельности организма.

Вопросы и задачи для повторения

1. Определение понятия «нозология», его содержание.
2. Определение понятия «патологический процесс».
3. Определение понятия «типовой патологический процесс».
4. Определение понятия «патологическая реакция».
5. Определение понятия «патологическое состояние».
6. Определение понятия «здоровье».
7. Определение понятия «болезнь».
8. Определение понятия «норма».
9. Определение понятия «предболезнь».
10. Принципы классификации болезней.
11. Стадии болезни.
12. Исходы болезни.
13. Механизмы выздоровления.

Задача 1

Больной А., 44 года, во время аварии на производстве схватился рукой за провод, по которому проходил ток напряжением 220V. Вследствие судорожного состояния мышц самостоятельно отделиться от провода не смог. Потерял сознание. Через несколько минут был освобожден от провода другими рабочими. Врач скорой помощи констатировал остановку дыхания при сохранившейся, но ослабленной сердечной деятельности. На ладони и на обеих стопах имеются небольшие глубокие раны с обожженными и слегка обугленными краями. Пострадавшему было произведено искусственное дыхание, которое осуществлялось в течение 2 ч (до появления самостоятельного дыхания).

1. Можно ли считать, что пострадавший находится в состоянии клинической смерти?
2. Обоснуйте свое заключение.

Задача 2

Больной А., 50 лет, прибыл на курортное лечение с жалобами на слабость и боли в мышцах правой голени при ходьбе. Пять лет назад на почве заболевания сосудов у него развилась сухая гангрена левой стопы, по поводу чего она была ампутирована. На курорте больному были назначены теплые сероводородные ванны.

Однако вскоре процедуры пришлось отменить, так как по ходу подкожных вен правой голени появились болезненные уплотнения, связанные с развитием воспалительного процесса в венах (флебит).

1. Определите вид патологии (патологическая реакция, патологический процесс, патологическое состояние) у больного.
2. Обоснуйте свое заключение.

Общая этиология. Общий патогенез. Общий саногенез

3

3.1. Общая этиология 49
- **3.1.1.** Причины болезней 49
- **3.1.2.** Современные представления о причинности в патологии 53
- **3.1.3.** Условия возникновения и развития болезней 54

3.2. Общий патогенез 56
- **3.2.1.** Определение понятия «патогенез» 56
- **3.2.2.** Основное звено и «порочный круг» в патогенезе болезней 57
- **3.2.3.** Защитно-компенсаторные процессы 58

3.3. Общий саногенез 59

Вопросы и задачи для повторения 62

3.1. ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ

Этиология (от греч. *aitia* — причина, *logos* — учение) — раздел нозологии о причинах и условиях возникновения болезни.

Этиология означает учение о причинности в медицине, задача которого состоит в раскрытии причин и условий, порождающих патологию. В древности это слово означало также учение о болезнях вообще (Гален). Причинность и причинно-следственные связи рассматриваются в этиологии по отношению к взаимодействию организма и внешней среды как источника патогенных факторов.

3.1.1. Причины болезней

Проблема причины болезней интересует представителей медицины на протяжении веков. Она решалась в каждую эпоху истории в соответствии с господствующими в обществе мировоззренческими представлениями. При этом длительное время этиология не выделялась из патогенеза, и причина болезни рассматривалась в контексте патологии. И.В. Давыдовский писал о том, что, начиная с Фракасторо (1458–1553), выделяются внутренние (ближайшие) и внешние (отдаленные) причины. По-видимому, с этих пор и ведется дискуссия в медицине: внутренние или внешние факторы играют роль причины в возникновении болезней.

Существовавшие до середины XIX в. взгляды на причину заболевания по сути дела сводились к развитию идей древних врачей. Так еще Гиппократ утверждал: «*Каждая болезнь… имеет свою естественную причину, и ничто не совершается без естественной причины*».

Настоящий научный фундамент в учение о причинах заболеваний был заложен лишь в конце XIX в. благодаря бурному развитию биологии и медицины. Открытие большого числа микроорганизмов — возбудителей инфекционных болезней (П. Эрлих, Р. Кох, Л. Пастер и др.) стало важным доказательством существования определенных причин, вызывающих болезни. Возникшее на этой

волне направление в этиологии получило наименование «*монокаузализм*» (от греч. *monos* — один и лат. *causa* — причина). Это учение основывалось на открытиях микробиологии, которые, казалось, неопровержимо доказывали, что причиной любой болезни являются внедрившиеся в организм микробы. С позиций монокаузализма стали рассматривать не только инфекционные, но и другие заболевания. Убедившись в наличии материального субстрата болезни, представители этого учения стали утверждать, что определяющее значение в возникновении болезни имеет только одна причина, так как если есть причина, значит есть и болезнь, а все остальные факторы существенной роли не играют. Однако представители монокаузализма, признавая патогенное влияние микробов, совершенно не учитывали сложности конкретной обстановки, т.е. условий, в которых совершается взаимодействие организма с патогенными факторами. Утверждение о том, что причина инфекционных болезней — микробы, было крупным завоеванием как теоретической, так и практической медицины. Оно нанесло удар по учению об «археях», этиологии «скрытых качеств», «духовных начал» и научно утверждало материалистический принцип причинности в патологии.

Однако многочисленные наблюдения различных врачей показывали, что во время самых тяжелых эпидемий не все люди заболевают, а среди заболевших не все больные умирают. Микробы возбудителя брюшного тифа могут проникнуть в организм человека, но он все же остается здоровым. Опытами самого Л. Пастера было показано, что курица в нормальных условиях не заражается сибирской язвой, однако при охлаждении путем погружения лапок в холодную воду она заболевает при введении в ее организм соответствующего возбудителя. Доярки, перенесшие коровью оспу, не заболевали во время эпидемии натуральной оспы. После этих сведений и открытия Леффлером в 1884 г. факта бациллоносительства теория монокаузализма перестала абсолютизироваться и вновь появилась необходимость пересмотра взглядов на общую этиологию болезней.

Возникает новое направление — «*кондиционализм*» (от лат. *condicio* — условие). В отличие от монокаузалистов сторонники данного направления основное внимание в развитии болезней уделяли роли условий. Болезнь возникает при сумме условий. Родоначальником кондиционализма был немецкий физиолог и философ Макс Ферворн (1863–1921). Это течение в общей этиологии игнорирует ведущую роль причинного фактора в возникновении болезни и заменяет его суммой нередко случайных и вполне равноценных по значению условий. По взглядам кондиционалистов, болезнь вызывается не одним каким-либо фактором, а бесчисленным множеством условий, обычно равноценных между собой. В результате врач, исходя из своих субъективных наблюдений, выделяет то или иное условие в качестве главного и называет его причиной болезни.

Кондиционалисты отрицали объективность причинной связи в патологическом процессе, считая ее производным от субъекта. Кондиционалисты видели причину болезни в наборе условий, причем любое из них является равноценным (т.е., по их взглядам, специфической причины болезни нет).

Следующее направление в развитии учения об общей этиологии — «*конституционализм*» (от лат. *constitutio* — организация). Это течение основывалось на положениях формальной генетики и наследственной предрасположенности заболеваний, возникновение которых связывается с порочной конституцией. Под конституцией сторонники этого направления правильно понимали совокупность устойчивых морфофункциональных свойств организма, сформированных в процессе онтогенеза на наследственной основе.

Согласно концепции конституционалистов, решающее значение для возникновения болезни имеют не микробы и другие факторы внешней среды, а сам организм и прежде всего измененная его конституция. Но конституция рассматривалась ими с позиции неизмененности генотипа и наследственной предопределенности того или иного заболевания. По их представлениям генотип неизменен, поэтому свойства организма, в том числе болезнь, передаются по наследству без изменений. При этом отрицали влияние негативных факторов внешней среды на развитие болезни. Современная наука действительно доказала, что многие заболевания наследуются, особенно предрасположенность к ним. Однако абсолютизировать роль наследственности нельзя, так как ген не является абсолютно консервативным и его изменение необязательно проявляется в виде патологии. Отрицание изменчивости наследственного аппарата способствовало формированию мнения конституционалистов, что в возникновении и развитии заболевания отсутствует влияние внешней среды. Иными словами, заболевание всегда предуготовлено, фатально, если набор генов порочен.

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

Ошибочность представлений монокаузализма, кондиционализма, конституционализма и полиэтиологизма основывается на некорректном осмыслении наблюдаемых фактов. Монокаузалисты абсолютизировали возбудителя, например бактерию, как единственную причину патологии. Кондиционалисты, правильно отразив влияние условий на возникновение патологии, абсолютизировали это положение, отказавшись признать наличие причинно-следственной зависимости в патогенезе. Конституционалисты отрицали роль внешних, болезнетворных факторов и условия возникновения болезни, преувеличивая роль наследственного аппарата. Вместе с тем, в каждом из этих направлений есть то или иное рациональное зерно (учет значения одного специфического причинного фактора; роли многих этиологических факторов в развитии одного заболевания; важности совокупности внешних условий, влияющих на состояние организма; роли исходного морфологического, метаболического и функционального состояния организма). Однако, выбирая только одно из этих направлений, невозможно правильно оценить причину болезни.

Гален

Подлинное понимание причины патологии неразрывно связано с учетом роли условий и состояния организма в возникновении патологии. Основоположником современного научного представления об этиологии можно считать Галена — древнеримского врача, философа (132–217), который сформулировал «правило исходного состояния организма», не потерявшего значения сейчас.

Согласно этому правилу «ни одна причина не может вызвать заболевание, если на лицо нет особой восприимчивости организма».

Идею о взаимосвязи причин и условий в возникновении заболеваний мы находим и в «Каноне врачебной науки» Абу Али Ибн-Сины (Авицены): «не всякая причина, достигающая тела, оказывает на него действие». Авицена видит причину болезни во взаимодействии трех элементов: внешнего фактора, реактивного состояния организма и условия их взаимодействия. Один и тот же фактор может быть патогеном для одного организма и не вызывать патологии у другого.

Следовательно, причина болезни связана с особенностями организма человека. При этом следует помнить, что причина действует, т.е. порождает следствие, только при наличии соответствующих условий, в результате которых нарушаются существенные морфофизиологические связи организма, независимо от природы факторов, составляющих это условие. Внешний фактор является патологическим постольку, поскольку он может вызвать патологическую реакцию у данного организма (или у данных организмов). Поэтому, с одной стороны, многие воздействия нельзя назвать абсолютно патогенными, а с другой — каждый внешний фактор может проявить патогенность в конкретной ситуации. Простуда для одного организма ограничивается ринитом, а для другого — острой пневмонией с летальным исходом. К абсолютно патогенным внешним факторам относятся: высокая или низкая температура, вызывающая ожог или обморожение, длительное раздавливание ткани, лучевое воздействие и многое другое, всегда реализующие внутреннюю причину и вызывающие болезнь.

В то же время нельзя преуменьшать значение этиологии для формирования врачебного мышления. Во-первых, знание этиологии является основой для разработки профилактических мероприятий, поскольку дает возможность предупредить возможность возникновения условий взаимодействия организма с факторами, которые для него могут оказаться патогенными. Во-вторых, этиология тесно связана с патогенезом и знание этиологии заболевания обязательно для грамотного лечения больного.

3.1.2. Современные представления о причинности в патологии

В современном понимании этиология — учение о причинах и условиях возникновения и развития болезней.

Причиной болезни называют тот фактор (главный этиологический, производящий, специфический), который вызывает заболевание и сообщает ему специфические черты.

Например, причиной лучевой болезни является ионизирующая радиация, причиной инфекционной болезни — патогенные микроорганизмы. Нередко возникновение болезни связано с воздействием не одного, а нескольких факторов. Например, крупозное воспаление легких возникает не только под влиянием заражения человека пневмококком. Заболеванию могут способствовать также переохлаждение, утомление, отрицательные эмоции, недостаточное питание. Тем не менее без заражения пневмококком все указанные факторы не смогут вызвать крупозное воспаление легких. Поэтому причиной данного заболевания следует считать пневмококк. На основании изложенного под причиной болезни нужно понимать такое воздействие, без которого развитие этого заболевания невозможно. Каждая болезнь имеет свою, только ей свойственную причину.

Важно знать

Причиной болезни служит не какой-либо изолированный фактор, а взаимодействие внешнего (внутреннего) патогенного (этиологического) фактора с организмом в определенных условиях внешней и внутренней среды, приводящее к развитию повреждений клеточно-тканевых структур организма и ответных патологических и защитно-компенсаторно-приспособительных реакций организма.

Например, если всех нас обследовать на наличие в организме туберкулезной палочки, то в подавляющем большинстве (95% и более) обнаружится ее наличие, о чем свидетельствует положительная реакция на туберкулин, наличие кальцинатов в легких и т.д., но все мы практически здоровы. Для возникновения заболевания необходимы ослабление организма, плохое питание, плохие социальные условия. Если их нет, то даже инфицировавшийся человек не заболевает.

Причинами болезни могут быть различные факторы окружающей и внутренней среды (*табл. 3.1*).

Каждая причина имеет свою качественную характеристику, что определяет специфику ее действия на организм. Так, механические факторы вызывают нарушение структуры тех участков тела, на которые они действуют. Высокая температура вызывает коагуляцию белков, ионизирующие излучения вызывают ионизацию атомов и молекул.

Цианиды блокируют цитохромоксидазу, фосфорорганические пестициды угнетают активность ряда ферментов, относящихся к эстеразам.

Сероуглерод ингибирует реактивные аминогруппы и металлоферменты.

Табл. 3.1. Классификация причин болезни

По происхождению	В зависимости от их природы
Внешние причины	*Механические* (растяжение, разрыв, сдавление, удар)
	Физические (тепловые, холодовые, электрические, акустические, барометрические; факторы космического полета; ионизирующие излучения)
	Химические (неорганические, органические, простые, сложные соединения)
	Биологические (вирусы, риккетсии, бактерии, грибы, растения, паразиты, животные, насекомые, вакцины, сыворотки)
	Социальные (бытовые, производственные)
Внутренние причины (нарушение в генотипе)	*Наследственно обусловленные* *Приобретенные*

Свинец угнетает активность ферментов, участвующих в биосинтезе гема.

Таким образом, каждая причина приводит к специфическим первичным изменениям в организме и тем самым закладывает основу формирования качества ответной реакции организма в виде определенной нозологической формы болезни.

Однако иногда установить причину болезни трудно (некоторые опухоли, психические болезни). Доказано, например, что язва желудка развивается на фоне как нерациональной диеты, так и нарушений функций вегетативной нервной системы, эндокринных расстройств. Эти и многие другие наблюдения послужили поводом для представлений о полиэтиологичности болезней. Оно возникло в результате недостаточности наших знаний о причинах некоторых болезней и их вариантов. По мере накопления знаний о причинах всех видов и подвидов болезней будут улучшаться их предупреждение и лечение. Многие болезни, по мере получения информации об их подлинных причинах, распадаются на новые подвиды, каждый из которых имеет свою причину. Например, раньше существовала болезнь «геморрагический диатез» (кровоточивость). При изучении причин, вызывающих отдельные проявления этого заболевания, были установлены новые, совершенно самостоятельные формы болезни, характеризующиеся кровоточивостью (цинга, гемофилия, геморрагическая пурпура и др.). Подобным образом распался на самостоятельные заболевания со своими причинами «нервно-артрический диатез» (подагра, ревматизм).

Эти примеры убеждают нас в необходимости изучать и учитывать роль болезнетворного фактора в возникновении и развитии болезни, так как от патогенного фактора зависит форма протекания патологии и ее специфические проявления.

3.1.3. Условия возникновения и развития болезней

В отличие от причины — условия не обязательны для развития заболевания. Они определяют не качественную, а количественную характеристику болезни.

Условия болезни — факторы, влияющие на возникновение и развитие болезней.

Табл. 3.2. Классификация условий возникновения и развития болезней

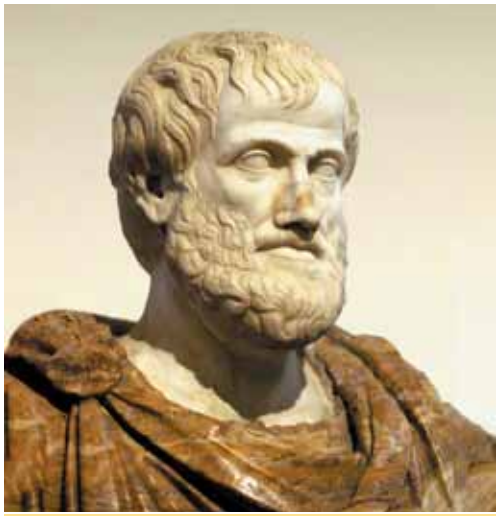
Условия	Способствующие возникновению болезни	Препятствующие возникновению болезни
Внешние	Нарушение питания Нарушение режима сна и бодрствования Переутомление Неблагоприятные условия труда и быта Плохие условия проживания Наличие вредных привычек (алкоголь, курение) Невротические состояния Физический дискомфорт Ранее перенесенные болезни Плохой уход за больным	Рациональное питание Правильная организация режима сна и бодрствования Правильная организация режима рабочего времени Регулярные физические тренировки
Внутренние	Наследственная предрасположенность Патологическая конституция Ранний детский возраст Старческий возраст Особенности конституции	Наследственность Конституция Пол Возраст Реактивность

При наличии причины болезнь может развиться и без участия некоторых условий ее возникновения. Например, крупозная пневмония, вызываемая пневмококком сильной вирулентности, может развиться и без переохлаждения или ослабления питания. Различают условия, предрасполагающие к болезни или способствующие ее развитию и препятствующие возникновению болезни и ее развитию. Как те, так и другие условия могут быть внутренними и внешними (*табл. 3.2*).

О важности условий в возникновении болезней говорили еще древние ученые и философы: «*Conditio sine qua non — без необходимых условий нет следствия*». Уже Аристотель (384–322 до н.э.) для объяснения развития изменений, наряду с категорией «причина», вводит в науку понятие кондициональных (условий) фактов.

Условия очень часто выступают в роли толчка, реализующего патогенное действие этиологического фактора на организм.

Установление главного, специфического этиологического фактора, выделение условий, предрасполагающих к болезни или способствующих ее развитию, и условий, препятствующих возникновению болезни и ее развитию, абсолютно необходимы для разработки эффективных мер профилактики заболеваний, снижения заболеваемости и оздоровления населения.



Аристотель

3.2. ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ

3.2.1. Определение понятия «патогенез»

Общая этиология тесным образом связана с проблемами общего патогенеза болезней. Как уже было сказано, одни и те же механизмы осуществляют физиологические и патологические реакции в организме. Различные по форме и уровню проявления, они едины по своей сущности и являются результатом функционирования морфофизиологических систем. Деятельность больного организма подчинена тем же основным принципам, которые действуют и в здоровом организме. В то же время следует отметить, что повреждение или разрушение биологических структур и функциональных систем — только одна сторона патологического процесса. Антагонистический характер всех реакций организма обусловливает то, что наряду с деструктивными, патологическими процессами в нем действуют восстановительные механизмы. Они направлены на предотвращение возникновения и развития патологии, ее ликвидацию и восстановление нарушенных функций.

Общее учение о патогенезе (от греч. *pathos* — страдание, *genesis* — происхождение) — раздел патофизиологии, изучающий наиболее общие закономерности (механизмы развития) возникновения, развития и исхода заболеваний независимо от их этиологии.

Оно основывается на обобщенных данных по изучению отдельных видов болезней и их групп (патофизиология систем и органов — клиническая патофизиология и клинические дисциплины), а также на результатах экспериментального воспроизведения моделей болезней или отдельных их признаков у человека и животных. При этом устанавливается последовательность изменений в организме для каждого заболевания, выявляются причинно-следственные отношения между различными структурными, метаболическими и функциональными изменениями.

Иными словами, изучение патогенеза сводится к изучению так называемых патогенетических факторов болезней, т.е. тех причинно-следственных отношений, которые возникают в ответ на воздействие причины и становятся факторами, способствующими дальнейшему развитию болезни.

Патогенез болезни, или механизм развития болезни, — это совокупность взаимосвязанных и взаимообусловленных, непрерывно развивающихся функциональных (физиологических), структурных, биохимических и биофизических изменений.

Патогенез заболевания начинается с какого-либо первичного повреждения (Р. Вирхов) или «разрушительного процесса» (И.М. Сеченов), «полома» (И.П. Павлов) клеток в той или иной части тела (патогенетический фактор *первого порядка*). В одних случаях начальное повреждение может быть грубым, хорошо различимым невооруженным глазом (травма, увечье, ссадины, раны). В других случаях повреждения могут быть не заметны без применения специальных методов их обнаружения (повреждения на молекулярном уровне). Продукты повреждения тканей становятся источниками нового повреждения в ходе развития болезни, т.е. патоге-

Табл. 3.3. Роль этиологического фактора в патогенезе заболевания

Патогенный фактор	Форма патологии
Этиологический фактор участвует лишь в первичном повреждении, выполняя роль толчка, запускающего заболевание, которое затем развивается под влиянием разнообразных системных и местных патогенетических факторов	Механические, термические, радиационные, химические, биологические, психогенные
Этиологический фактор действует на всем протяжении болезни и играет решающую роль в ее возникновении, течении и исходе	Острые отравления хлорофосом, метиловым спиртом, токсинами ботулизма
Этиологический фактор действует на всем протяжении болезни, но роль его на разных этапах ее развития неодинакова	В начале развития инфекционного заболевания — решающая роль, при ремиссии заболевания — устойчивость к патогенному фактору, при рецидиве заболевания — усиление роли

нетическими факторами *второго*, *третьего*, *четвертого порядка*. В ряде случаев этиологический фактор может сохраняться в течение длительного периода, обусловливая повреждение, детерминируя патогенез болезни на отдельных этапах или на всем протяжении (например, отравления свинцом, ртутью, хронические инфекции, гипертензия), взаимодействуя с патогенезом и определяя различные этапы или звенья патогенеза болезни (*табл. 3.3*).

Определение последовательной цепи причинно-следственных отношений при болезни крайне важно для проведения рациональной *патогенетической терапии.*

3.2.2. Основное звено и «порочный круг» в патогенезе болезней

В ходе болезни нарушаются функции многих систем, органов, изменяется их структура, появляются разнообразные симптомы, которые позволяют врачу провести диагностику болезни. Однако среди различных проявлений болезни имеются главные и второстепенные, нередко случайные изменения.

В развитии болезней и патологических процессов чрезвычайно важно определить основное звено возникающих в организме нарушений — изменение (один из патогенетических факторов), определяющее развитие остальных этапов болезни. Устранение основного звена патогенеза приводит к выздоровлению организма.

Основное звено патогенеза — это изменение, которое совершенно необходимо для развертывания других звеньев патогенеза и предшествует им.

Без определения основного звена невозможно проведение *патогенетической терапии* — комплекса мер, направленных на прерывание причинно-следственных отношений между различными структурными, метаболическими и функциональными нарушениями, возникающими в организме. Например, кровотечение, уменьшение массы крови (гипоксия) при острой кровопотере определяет развитие многих последующих нарушений: нарушение функции сердечно-сосудистой системы (снижение артериального давления, ослабление сердечных сокращений), нарушение дыхания (дыхательная недостаточность, гипоксия), нарушение обмена веществ

(углубление гипоксии). Восстановление объема циркулирующей крови (ОЦК) после переливания ее или кровезамещающих жидкостей может устранить все указанные расстройства, характерные для кровопотери. Уменьшение ОЦК и связанная с ним гипоксия (гипоксемия) — основное звено кровопотери.

Порочный круг (*circulus vitiosus*) — это замкнутая цепь причинно-следственных связей, когда какое-либо последовательно возникающее следствие становится причиной новых расстройств, усиливающих первоначальные патологические изменения, вследствие чего происходит утяжеление течения заболевания.

Возникшее в ходе развития патологического процесса нарушение функции органа или системы нередко само становится фактором, способствующим прогрессированию повреждения по принципу «порочного круга» (*рис. 3.1*). Например, резкое ухудшение транспорта кислорода при кровопотере приводит к недостаточности сердца, что ухудшает транспорт кислорода.

3.2.3. Защитно-компенсаторные процессы

К важным проявлениям каждой болезни относятся реактивные изменения клеток, органов и систем, которые возникают всегда вторично — в ответ на повреждение, вызванное болезнетворными причинами. К ним относятся такие процессы как воспаление, лихорадка, отек и др.

Эти реактивные изменения в организме при действии болезнетворных факторов, направленные на поддержание его гомеостаза, обозначаются как защитно-компенсаторные процессы, или «физиологическая мера» защиты (И.П. Павлов), как «патологическая (или аварийная) регуляция функции» (В.В. Подвысоцкий, Н.Н. Аничков), как «целительные силы организма» (И.И. Мечников). В ходе развития болезни процессы повреждения и восстановления находятся в тесном взаимодействии, и, как указывал И.П. Павлов, часто бывает трудно отделить их один от другого.

На ранних стадиях заболевания защитно-компенсаторные процессы развиваются на молекулярном и клеточном уровнях. При неактивном и непродолжительном действии причины (при контакте организма со слабовирулентными микроорганизмами, ядами в небольших дозах, при облучении ионизирующей радиацией

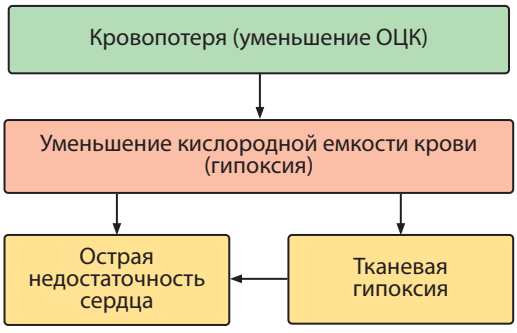


Рис. 3.1. «Порочный круг» при кровопотере

в малых дозах, слабых травмах) болезнь может не развиться. Значительные повреждения вызывают более сильные ответные реакции со стороны органов и регулирующих их систем.

3.3. ОБЩИЙ САНОГЕНЕЗ

Общий саногенез (от лат. *sanitas* — здоровье; *genesis* — порождать, развивать) — это раздел общей нозологии, который изучает общие законы выздоровления — восстановления поврежденных структур и нарушенных функций после болезни. *Частный саногенез* изучает процессы выздоровления при каждом конкретном заболевании.

Учение о саногенезе берет свое начало с 1966 г., когда определение этого понятия было сформулировано отечественным патофизиологом С.М. Павленко (1900–1981).

Саногенез — это динамический комплекс защитно-приспособительных физиологических и патофизиологических механизмов, развивающихся при действии патогенного фактора на организм, и направленный на восстановление нарушенной саморегуляции организма.

Механизмы саногенеза функционируют на протяжении всего морбидного процесса (с периода предболезни и до выздоровления) и ориентированы на восстановление саморегуляции организма.

В определении этого процесса важно утверждение, что *саногенез* (механизмы выздоровления) — это диалектическое противопоставление *патогенезу* (механизмы заболевания) и что механизмы саногенеза начинают работать уже в начале заболевания, а не только в определенный период, клинически обозначенный как инволюция болезни.

В то время как общие механизмы заболевания ориентированы на дезинтеграцию организма как биологической единицы, вектор механизмов саногенеза направлен на сохранение гомеостаза и целостности организма.

Выделяют первичные и вторичные механизмы саногенеза (*рис. 3.2*).

Первичные саногенетические механизмы включают в себя приспособительные (адаптационные), защитные и компенсаторные реакции. Общей характеристикой первичных саногенетических механизмов является тот факт, что они включаются до появления повреждений и направлены на *поддержание* организма, подверженного действию патогенного фактора, тем самым препятствуя возникновению и развитию болезни.

С. М. Павленко

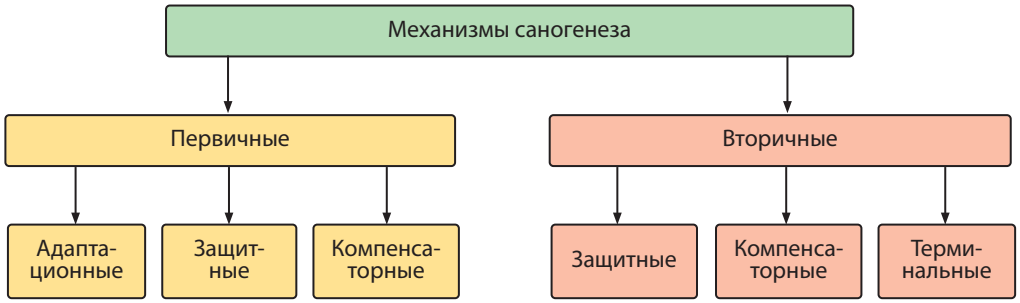


Рис. 3.2. Классификация саногенетических механизмов

Первичные приспособительные саногенетические механизмы, в отличие от общих приспособительных механизмов, которые включаются для физиологической регуляции функций здорового организма, находящегося в изменчивых условиях внешней среды, адаптируют организм к действиям патогенных факторов, предотвращая развитие повреждений (например, спазм периферических сосудов адаптирует организм к действию низких температур и препятствует развитию гипотермии).

Первичные защитные саногенетические механизмы защищают организм от вредного действия патогенных факторов, предотвращая их проникновение в организм, разрушая или удаляя их из организма еще до появления повреждений и, в таком случае, предотвращают возникновение болезни (например, механические натуральные барьеры, факторы неспецифического иммунитета из состава секретов кожи, реакции детоксикации в печени).

Первичные компенсаторные саногенетические механизмы восполняют недостаточную функцию структур, поврежденных патогенным фактором, останавливая, таким образом, прогрессирование патологического процесса (например, викарная гиперфункция одного легкого при повреждении второго).

При полном истощении или относительной недостаточности первичных саногенетических механизмов возникает патологический процесс, заболевание, и в этом случае начинают функционировать вторичные саногенетические механизмы.

Вторичные саногенетические механизмы включают защитные, компенсаторные и терминальные.

Вторичные защитные саногенетические механизмы — это те же процессы, наблюдаемые в преморбидном периоде, но теперь они действуют при уже развившемся патологическом процессе и призваны задерживать его развитие.

Вторичные компенсаторные саногенетические механизмы сходны с таковыми из преморбидного периода, но действуют при развившейся болезни и призваны восстанавливать функции, нарушенные патологическим процессом.

Терминальные саногенетические механизмы возникают в экстремальных ситуациях, критических для организма, и представляют собой последний резерв организма в условиях тяжелых структурных повреждений и функциональных нарушений, опасных для существования организма. Биологическое значение вторичных саногенетических механизмов, в отличие от первичных, — не сохранение, а *восстановление* уже нарушенного гомеостаза.

Ярким примером, иллюстрирующим принципы классификации саногенетических механизмов, является общая гипертермия: все физиологические реакции, которые разворачиваются с момента действия высоких температур и поддерживают гомеотермию, — первичные саногенетические механизмы; те же физиологические реакции, которые разворачиваются с момента подъема температуры тела выше нормы (собственно гипертермия) являются уже вторичными саногенетическими механизмами.

Резюме

Общая этиология

Этиология — учение о причинности в медицине, задачей которого является раскрытие причин и условий, порождающих патологию.

Причиной болезни называют тот фактор (главный этиологический, производящий, специфический), который вызывает заболевание и сообщает ему специфические черты.

Условия болезни — факторы, влияющие на возникновение и развитие болезней. Различают условия, *предрасполагающие* к болезни или способствующие ее развитию и *препятствующие* возникновению болезни и ее развитию; *внутренние* и *внешние*.

Общий патогенез

Патогенез болезни, или механизм развития болезни, — совокупность взаимосвязанных и взаимообусловленных, непрерывно развивающихся функциональных (физиологических), структурных, биохимических и биофизических изменений.

Основное звено патогенеза — изменение, которое совершенно необходимо для развертывания других звеньев патогенеза и предшествует им.

Порочный круг — это замкнутая цепь причинно-следственных связей, когда какое-либо последовательно возникающее следствие становится причиной новых расстройств, усиливающих первоначальные патологические изменения, вследствие чего происходит утяжеление течения заболевания.

Общий саногенез

Саногенез — динамический комплекс защитно-приспособительных физиологических и патофизиологических механизмов, развивающихся при действии патогенного фактора на организм и направленный на восстановление нарушенной саморегуляции организма.

Первичные саногенетические механизмы включают приспособительные, защитные и компенсаторные реакции. Первичные саногенетические механизмы включаются до появления повреждений и направлены на поддержание организма, подверженного действию патогенного фактора, тем самым препятствуя возникновению и развитию болезни.

Вторичные саногенетические механизмы включают защитные, компенсаторные и терминальные. Вторичные саногенетические механизмы — это те же процессы, наблюдаемые в преморбидном периоде, но теперь они действуют при уже развившемся патологическом процессе и призваны задерживать его развитие.

Вопросы и задачи для повторения

Общая этиология

1. Определение понятия «общая этиология», «этиология».
2. Классификация этиологических факторов.
3. Определение понятия «условия возникновения и развития болезней».
4. Классификация условий возникновения и развития болезней.

Общий патогенез

1. Определение понятия «общий патогенез».
2. Основное звено в патогенезе болезней.
3. Порочный круг в патогенезе болезней.
4. Роль этиологического фактора в патогенезе заболевания.

Общий саногенез

1. Определение понятия «саногенез».
2. Первичные саногенетические механизмы.
3. Вторичные саногенетические механизмы.

Задача 1

Больной К., 45 лет, поступил в стационар с признаками сердечной недостаточности.

При обследовании выявлены: стеноз левого атриовентрикулярного отверстия, расширение левого предсердия, застой в малом круге кровообращения, нарушения функции правого желудочка, застой в большом круге кровообращения, кислородное голодание циркуляторного типа, одышка.

1. Определите главное звено патогенеза данной патологии, устранение которого вызовет ликвидацию всех вышеуказанных нарушений.
2. Обоснуйте ваше заключение.

Задача 2

Для воспаленной ткани характерны следующие проявления: покраснение воспаленного участка; повышение температуры; нарушение обмена веществ; повышение онкотического давления; увеличение объема клеток из-за развития отека; повышение осмотического давления; нарушение лизосомальных мембран.

1. Определите главное звено патогенеза, устранение которого приведет к ликвидации всех вышеуказанных нарушений.
2. Обоснуйте ваше заключение.

Роль реактивности и резистентности организма в развитии патологии

4

4.1. Определение понятия «реактивность организма» 63
4.2. Классификация и характеристика основных видов реактивности 64
4.3. Резистентность организма 70
4.4. Факторы, определяющие реактивность (резистентность) 72
4.5. Основные механизмы реактивности (резистентности) организма. Принципы воздействия на реактивность 76
Вопросы и задачи для повторения 79

4.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ «РЕАКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА»

Все живые объекты обладают свойством изменять свое состояние, структуру, метаболизм или функцию, т.е. реагировать в ответ на раздражение биологической системы. Это свойство принято называть *раздражимостью*. Однако не все реагируют одинаково на одно и тоже воздействие. Одни виды животных изменяют жизнедеятельность на внешние воздействия не так, как другие виды; одни группы людей (или животных) реагируют на одно и то же воздействие не так, как другие группы; и каждый индивидуум в отдельности имеет свои особенности реагирования. Известный отечественный патофизиолог Н.Н. Сиротинин в 1966 г. писал в связи с этим: «*под реактивностью организма обычно понимают его свойство реагировать определенным образом на воздействия окружающей среды*».

Итак, **реактивность** (от лат. *reactia* — противодействие) — это способность целостного организма отвечать определенным образом изменениями жизнедеятельности на воздействие окружающей (внутренней и внешней) среды.

Реактивность присуща всему живому. От реактивности в большой степени зависит приспособляемость организма человека или животного к условиям среды, поддержание *гомеостаза*. В целом реактивность обусловливает дифференцированный ответ организма на действие раздражителей, определяет количественные и качественные особенности ответной реакции. Именно от реактивности организма зависит, возникнет или не возникнет болезнь при встрече с болезнетворным фактором. Вот почему изучение реактивности, ее механизмов имеет большое значение для понимания патогенеза заболеваний, их целенаправленной профилактики и лечения.

4.2. КЛАССИФИКАЦИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ВИДОВ РЕАКТИВНОСТИ

Биологическая (видовая) реактивность. Реактивность зависит от вида животного. Иными словами, реактивность различна в зависимости от филогенетического (эволюционного) положения животного.

Важно знать

Чем выше в филогенетическом отношении стоит животное, тем сложнее его реакции на различные воздействия.

Так, реактивность простейших и многих низших животных ограничивается лишь изменениями интенсивности обмена веществ, что позволяет животному существовать в неблагоприятных для него условиях внешней среды (низкая температура, пониженное содержание кислорода и проч.).

Реактивность позвоночных животных выражена больше и разнообразнее, чем беспозвоночных. Однако у холоднокровных она развита меньше, чем у теплокровных. У беспозвоночных инфекция протекает в основном по типу простого паразитизма, скрытой инфекции, вульгарного сепсиса, а у холоднокровных позвоночных наблюдается хорошо выраженная гранулема.

Более сложной является реактивность теплокровных животных (значительную роль играет нервная система, большое значение имеет эндокринная система), в связи с чем у них лучше развиты адаптационные механизмы к действию механических, физических, химических и биологических факторов, иммунологическая реактивность. Все теплокровные обладают способностью вырабатывать специфические антитела, причем это свойство у различных видов выражено по-разному.

Наиболее сложной и многообразной является реактивность человека, для которой особое значение имеет вторая сигнальная система — воздействие слов, письменных знаков. Слово, изменяя различным образом реактивность человека, может оказывать как лечебное, так и болезнетворное действие. В отличие от животных у человека физиологические закономерности деятельности органов и систем в значительной мере зависят от социальных факторов, что позволяет с уверенностью говорить об их социальной опосредованности.

Видовая (биологическая) **реактивность** — наиболее общая форма реактивности организма, которая определяется наследственными анатомо-физиологическими особенностями представителей одного вида.

Видовая реактивность возникает под влиянием *обычных* (*адекватных*) *воздействий* окружающей среды, не нарушающих гомеостаза организма. Это реактивность здорового человека (животного). Эту реактивность еще называют *первичной* (*физиологической*) — она направлена на сохранение вида в целом (*рис. 4.1*).

В качестве примеров видовой реактивности у животных можно назвать направленное движение (таксис) простейших и сложно-рефлекторные изменения (инстинкты) жизнедеятельности беспозвоночных (пчелы, пауки и др.); сезонные

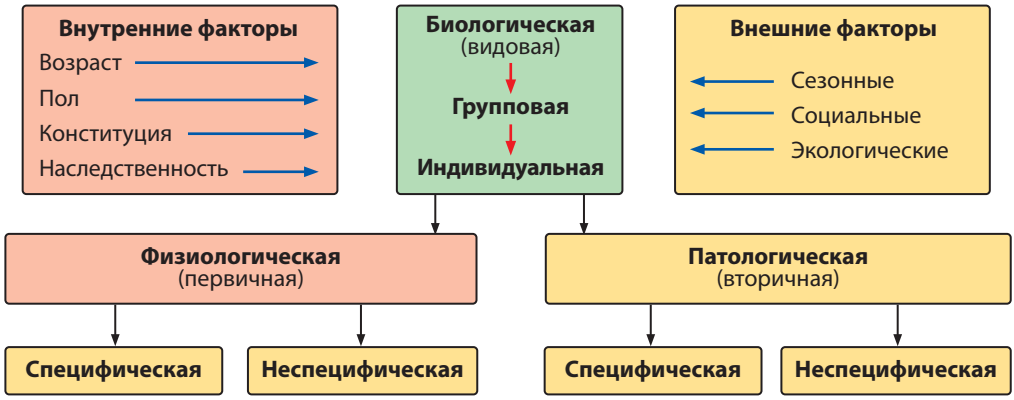


Рис. 4.1. Виды реактивности и факторы, влияющие на их проявление

миграции (передвижения, перелеты) рыб и птиц; сезонные изменения жизнедеятельности животных (анабиоз, зимняя спячка и др.), особенности протекания патологических процессов (воспаление, лихорадка, аллергия) у разных представителей животного мира.

Ярким проявлением видовой реактивности является восприимчивость (или невосприимчивость) к инфекции. Так, чума собак и ящур крупного рогатого скота не опасны для человека. Столбняк опасен для человека, обезьян, лошадей и не опасен для кошек, собак, черепах, крокодилов. У акул не встречаются инфекционные заболевания, никогда не нагнаиваются раны; крысы и мыши не болеют дифтерией, собаки и кошки — ботулизмом.

Групповая реактивность

Групповая реактивность — это реактивность отдельных групп людей (животных) в пределах одного вида, объединенных каким-либо признаком, определяющим особенности реагирования всех представителей данной группы на воздействия факторов внешней среды.

К таким признакам могут относиться: особенности возраста, пола, конституции, наследственности, принадлежность к определенной расе, группы крови, типы высшей нервной деятельности и др.

Например, у мужчин значительно чаще встречаются такие заболевания как подагра, стеноз привратника, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рак головки поджелудочной железы, коронаросклероз, а среди женщин — ревматоидный артрит, желчекаменная болезнь, рак желчного пузыря, микседема, гипертиреоз. У лиц с I группой крови (группой 0) на 35% выше риск заболеть язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, а со 2-й группой крови — заболеть раком желудка, ишемической болезнью сердца. Люди, имеющие II группу крови (группу А), более чувствительны к вирусам гриппа, но устойчивы к возбудителю брюшного тифа. Особенности групповой реактивности учитываются при переливании крови. На действие одних и тех же факторов (социальных, психических)

неодинаково реагируют представители разных конституциональных типов (сангвиники, холерики, флегматики, меланхолики). Все больные сахарным диабетом обладают сниженной толерантностью к углеводам, а больные атеросклерозом — к жирной пище. Особой реактивностью обладают дети и старики, что послужило основой выделения таких разделов в медицине, как педиатрия и гериатрия.

Индивидуальная реактивность. Кроме общих (т.е. видовых и групповых свойств реактивности) имеются и *индивидуальные особенности реактивности у каждого индивида в отдельности*. Так, воздействие какого-либо фактора (например, инфекционный агент) на группу людей или животных никогда не вызывает у всех индивидов этой группы совершенно одинаковые изменения жизнедеятельности. Например, при эпидемии гриппа некоторые люди болеют *тяжело*, другие — *легко,* а третьи *не болеют* вовсе, хотя возбудитель и находится в их организме (вирусоносительство). Объясняется это *индивидуальной реактивностью каждого организма*.

В проявлении индивидуальной реактивности существуют *циклические изменения,* связанные со сменой времен года, дня и ночи (так называемые *хронобиологические изменения*). Помнить о них необходимо врачу любой специальности. Например, по статистике, смертность при ночных операциях втрое выше, чем при дневных; действие некоторых лекарств на организм зависит от времени их приема и разнится в течение суток.

Характерные изменения реактивности организма обнаруживаются *в течение индивидуальной жизни человека* (*или в онтогенезе*). Так, зависимость проявлений индивидуальной реактивности организма можно проследить в *возрастном аспекте* на примере формирования воспалительной реакции. Способность к развитию воспаления в полном его объеме формируется у индивида постепенно по мере развития, протекая невыразительно в эмбриональном периоде и приобретая яркую выраженность *у новорожденных*.

Выраженность воспалительной реакции *в пубертантном периоде* (*12–14 лет*) во многом определяется изменениями, возникающими в эндокринной системе. Повышается восприимчивость к гнойничковым инфекциям — развиваются юношеские угри.

Наиболее оптимально выражена реактивность организма в онтогенезе *в зрелом возрасте,* когда все системы сформированы и функционально полноценны.

В старости вновь отмечается снижение индивидуальной реактивности, чему, по-видимому, способствуют инволюционные изменения в эндокринной системе, снижение реактивности нервной системы, ослабление функции барьерных систем, фагоцитарной активности соединительнотканных клеток, снижение способности к выработке антител, что проявляется повышением восприимчивости к бактериальным и вирусным (грипп, энцефалит) инфекциям, частые воспаления легких, гнойничковые заболевания кожи и слизистых оболочек.

Особенности индивидуальной реактивности организма *связаны с полом*, т.е. с анатомо-физиологическими отличиями индивидов внутри одной группы. Это обусловливает деление болезней на преимущественно женские и мужские, осо-

бенности возникновения и течения болезней в женском или мужском организме и т.д. В женском организме реактивность меняется в связи с менструальным циклом, с беременностью, климактерическим периодом.

Физиологическая реактивность. Это реактивность здорового человека (животного), способствующая сохранению жизнеспособности отдельных особей (индивидов) и вида в целом.

Физиологическая реактивность — реактивность, изменяющая жизнедеятельность организма под действием факторов среды, направленная на повышение приспособляемости организма и поддержание его гомеостаза.

Она возникает при действии на организм как обычных, так и болезнетворных факторов и адекватна их силе.

Например, адаптация к умеренной физической нагрузке, адаптация системы терморегуляции к изменению температуры, выработка пищеварительных ферментов в ответ на прием пищи, естественная эмиграция лейкоцитов.

Физиологическая реактивность проявляется как у отдельных индивидуумов (в виде особенностей физиологических процессов), так и у разных видов животных (например, особенности размножения и сохранения потомства, видовые особенности теплообмена). Физиологическая реактивность различна у отдельных групп людей (животных). Например, такие физиологические процессы как кровообращение, дыхание, пищеварение, секреция гормонов и др. различны у детей и стариков, у людей с разным типом нервной системы.

Патологическая реактивность характеризуется понижением приспособляемости болеющего организма. Ее еще называют *вторичной* (или болезненно измененной) *реактивностью*.

Патологическая реактивность — реактивность, изменяющая жизнедеятельность организма под воздействием болезнетворных факторов среды, приводящая к повреждению и нарушению гомеостаза, снижению приспособляемости организма и развитию патологических процессов и болезней.

По сути развитие болезни и есть проявление патологической реактивности, которая выявляется как у отдельных особей, так и у групп и видов животных.

Неспецифическая реактивность. Способность организма сопротивляться воздействиям окружающей среды, сохраняя при этом постоянство гомеостаза, тесно связана с функционированием как механизмов неспецифической защиты (непроницаемость нормальных кожных и слизистых покровов для большинства микроорганизмов, наличие бактерицидных субстанций в кожных секретах, количество и активность фагоцитов, присутствие в крови и в тканях таких ферментных систем, как лизоцим, пропердин, интерферон, лимфокины и др.), так и механизмов специфической защиты (способность развивать высокоспециализированную форму реакции — иммунный ответ).

В этой связи как физиологическая, так и патологическая реактивность (видовая групповая, индивидуальная) бывают *неспецифической* и *специфической*.

Неспецифическая реактивность — реактивность, изменяющая жизнедеятельность организма под действием факторов среды, не связанная с иммунным ответом.

Например, изменения в организме при гиповолемическом или травматическом шоке, гипоксии, действии ускорений и перегрузок, изменении температуры, физической нагрузки; воспаление, лихорадка, лейкоцитоз, изменения функции поврежденных органов и систем при инфекционных заболеваниях; спазм бронхиол, отек слизистой оболочки, гиперсекреция слизи, одышка, сердцебиение, другие проявления дыхательной недостаточности при бронхиальной астме.

Неспецифические факторы защиты формируются в фило- и онтогенезе раньше, чем специфические или иммунные механизмы. При возникновении заболевания неспецифическая реактивность осуществляет первую, раннюю защиту организма, давая ему время для формирования полноценного иммунного ответа. Неспецифические механизмы реактивности подразделяют на клеточные и гуморальные.

К числу клеточных механизмов реактивности относится фагоцитарная активность микрофагов (нейтрофильные гранулоциты, моноциты) и макрофагов (альвеолярные, перитонеальные, макрофаги печени и т.д.).

К числу *гуморальных механизмов реактивности* относятся:

- *ингибиторы вирусной активности,* препятствующие контакту вируса с клеткой, (термолабильные и термостабильные). Люди с высоким содержанием ингибиторов вирусной активности отличаются высокой устойчивостью к вирусной инфекции;
- *система комплемента* — термолабильная ферментная система, состоящая из 20 белков сыворотки крови, составляющих 9 компонентов комплемента (C_1–C_9);
- *лизоцим* (*мурамидаза*) — фермент лизосомальных структур клеток;
- *пропердин* — высокомолекулярный белок, обнаруживаемый в β-глобулиновой, α-глобулиновой или одновременно во всех трех фракциях сыворотки крови;
- *лейкины* — термостабильные бактерицидные факторы, образующиеся при распаде лейкоцитов;
- *интерфероны* (*β-, γ-, α-интерфероны*) — термостабильные, низкомолекулярные неспецифические белки, синтезируемые лимфоцитами и моноцитами и обладающие противовирусной активностью.

В *табл. 4.1* отражены наиболее типичные виды нарушения неспецифических механизмов реактивности (резистентности).

Специфическая реактивность. Вместе с тем, сопротивляемость организма, его защита зависят также от его способности развивать высокоспециализированную форму реакции — *иммунный ответ*. Более того, иммунные механизмы рас-

Табл. 4.1. Нарушения неспецифических механизмов реактивности (резистентности)

Вид нарушения	Проявления
Недостаточность фагоцитарной активности	Повышение чувствительности к инфекциям Склонность к гнойно-септическим заболеваниям, к развитию хронического воспаления и к болезням накопления
Недостаточность комплемента	Повышение чувствительности к инфекциям, склонность к возникновению злокачественных новообразований и аутоиммунных заболеваний
Недостаточность лизоцима	Повышение чувствительности к инфекциям (особенно слизистых оболочек)
Недостаточность интерферона	Снижение устойчивости к вирусам
Недостаточность синтеза пропердина	Снижение бактерицидных свойств крови

познавания «*своего*» и «*чужого*» являются центральным биологическим механизмом реактивности.

Специфическая реактивность — реактивность, изменяющая жизнедеятельность организма под действием факторов среды антигенной природы, характеризующаяся выработкой антител или комплексом клеточных реакций, специфичных по отношению к данному антигену, т.е. это реактивность иммунной системы (иммунная реактивность).

Ее виды: врожденный и адаптивный иммунитет, аллергия, аутоиммунные заболевания, иммунодефицитные и иммунодепрессивные состояния, иммунопролиферативные заболевания; выработка и накопление специфических антител (сенсибилизация), образование иммунных комплексов на поверхности тучных клеток.

Выражение реактивности может быть *общим* (формирование иммунитета, болезнь, здоровье, изменение обмена веществ, кровообращения, дыхания) и *местным.* Например, у больных бронхиальной астмой выявляется повышенная чувствительность бронхов к ацетилхолину. Тучные клетки, взятые от животного, сенсибилизированного яичным альбумином, дегранулируют при добавлении к ним этого же альбумина на предметном стекле в отличие от тучных клеток, полученных от несенсибилизированного животного. Лейкоциты, не имеющие на своей поверхности рецепторов к хемоаттрактантам, одинаково себя ведут в живом организме и *in vitro,* на чем основаны методы, позволяющие *in vitro* оценить способность лейкоцитов к эмиграции, хемотаксису, слипанию, респираторному взрыву.

Формы реактивности. Понятие реактивности прочно вошло в практическую медицину в основном с целью *общей, чаще количественной, оценки* состояния организма больного. Еще древние врачи заметили, что различные люди одними и теми же болезнями болеют по-разному, с присущими каждому индивидуальными особенностями, т.е. неодинаково реагируют на болезнетворное воздействие.

Реактивность может проявляться в форме нормальной — нормергии, повышенной — гиперергии, пониженной — гипергии (анергии), извращенной — дизергии.

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

При *гипергии* (пониженной реактивности) преобладают процессы торможения. Гипергическое воспаление протекает вяло, симптомы заболевания стерты, малозаметны. Различают гипергию (анергию) положительную и отрицательную.

При *положительной гипергии* (*анергии*) внешние проявления реакции снижены (или отсутствуют), но связано это с развитием активных реакций защиты — например, с развитием противоинфекционного иммунитета.

При *отрицательной гипергии* внешние проявления реакции также снижены, но связано это с тем, что механизмы, регулирующие реактивность организма, заторможены, угнетены, истощены, повреждены. Например, медленное течение раневого процесса с вялыми, бледными грануляциями, слабой эпителизацией раны после длительной и тяжелой инфекции.

Примером *дизергии* может быть нетипичное (извращенное) реагирование больного на какое-либо лекарство, действие холода (расширением сосудов и увеличением потоотделения).

4.3. РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА

С понятием «реактивность» тесно связано другое важное понятие, также отражающее основные свойства живого организма — «резистентность».

Резистентность (от лат. *resistere* — противостоять, сопротивляться) — это устойчивость организма к действию патогенных факторов без существенных изменений внутренней среды организма.

Резистентность организма выражается в различных формах.

Естественная (первичная, наследственная) резистентность проявляется в виде

- *абсолютной невосприимчивости* (например, человека — к чуме рогатого скота, к собственным тканевым антигенам; животных — к венерическим заболеваниям человека);
- *относительной невосприимчивости* (например, невосприимчивость человека к чуме верблюда; невозможность заболевания после переутомления и связанного с ним ослабления иммунной реактивности).

Естественная резистентность (толерантность) формируется еще в эмбриональный период и поддерживается в течение всей жизни индивида. В ее основе лежат морфофункциональные особенности организма, благодаря которым он устойчив к действию экстремальных факторов (устойчивость одноклеточных организмов и червей к радиации, холоднокровных животных — к гипотермии). Согласно те-

ории запрещенных клонов (Бернет), в организме существуют отдельные клоны, отвечающие за врожденную (естественную) толерантность. Благодаря наследственному иммунитету людям не страшны многие инфекции животных. Наследственный иммунитет к инфекции обусловлен молекулярными особенностями конституции организма, благодаря которым структуры организма не могут служить средой обитания данного микроба; или на поверхности клеток отсутствуют химические радикалы, необходимые для фиксации микроба, и возникает химическая некомплементарность между молекулами агрессии и их молекулярными мишенями в организме; или в клетках отсутствуют вещества, необходимые для развития микроорганизма. Так клетки животного поражаются парагриппозным вирусом «сендай» только при определенном количестве и порядке расположения на мембране клеток ганглиозидов и при наличии концевого радикала на сиаловых кислотах. Малярийный плазмодий не может размножаться в эритроцитах, содержащих гемоглобин S, поэтому больные серповидно-клеточной анемией имеют наследственную резистентность к малярии. Мутация клонов, контролирующих естественный иммунитет, и их пролиферация ведут к аномальному иммунному ответу с запуском механизмов аутоиммунизации, которые могут обусловить потерю толерантности (резистентности) и индукцию иммунного ответа в отношении, например, собственных антигенов.

Приобретенная (вторичная, индуцированная) резистентность формируется в результате перенесенных инфекционных заболеваний, после введения вакцин и сывороток, антигенной перегрузки в ответ на введение в организм большого количества белкового антигена (*иммунологический паралич)*, либо *при многократном введении малых количеств антигена* — низкодозовая толерантность. Резистентность к неинфекционным воздействиям приобретается путем тренировок, например, к физическим нагрузкам, действию ускорений и перегрузок, гипоксии, низким и высоким температурам и т.д.

Резистентность может быть активной и пассивной.

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

Пассивная резистентность — резистентность, не связанная с активным функционированием механизмов защиты, обеспечивается его барьерными системами (кожа, слизистые оболочки, гематоэнцефалический барьер). Примером может служить препятствие проникновению микробов и многих ядовитых веществ в организм со стороны кожи и слизистых оболочек, осуществляющих так называемую барьерную функцию, которая в целом зависит от их строения и свойств, полученных организмом по наследству. Эти свойства не выражают активных реакций организма на болезнетворные влияния. Устойчивость к инфекциям, возникает также при передаче антител от матери к ребенку, при заместительном переливании крови.

Табл. 4.2. Взаимоотношения между реактивностью и резистентностью организма

Реактивность	Резистентность	Состояние организма
Повышена	Повышена	Процесс формирования иммунитета, акклиматизации, закаливания, тренировки организма при действии на него умеренных и слабых раздражителей. В основе лежит умеренное возбуждение (активизация) регуляторных систем (нервной, эндокринной, иммунной), определяющее включение активных приспособительных механизмов
Повышена	Снижена	Гиперергия, аллергия, анафилаксия. Перевозбуждение нервной системы, повышение возбудимости нервной системы, невроз, психоз. Действие на организм экстремальных факторов
Снижена	Повышена	Зимняя или летняя спячка животных. Гибернация (управляемая гипотермия) организма. Включение пассивно-приспособительных механизмов. Наличие высокой устойчивости к гипоксии у новорожденных
Снижена	Снижена	Старческий возраст. Гипергия. Анергия. Алиментарная дистрофия (неполное пищевое голодание). Гиповитаминозы (C, B_1, B_2, B_6, B_{12} и др.)

Резистентность, как и реактивность, может быть

- *специфической* — к действию какого-либо одного определенного патогенного агента (например, устойчивость к определенной инфекции);
- *неспецифической* — по отношению к самым различным воздействиям.

Нередко понятие «реактивность организма» рассматривается вместе с понятием «резистентность» (Н.Н. Сиротинин). Связано это с тем, что довольно часто реактивность представляет собой выражение активных механизмов возникновения резистентности организма к различным болезнетворным факторам. Однако бывают состояния организма, при которых реактивность и резистентность изменяются разнонаправленно. Например, при гипертермии, некоторых видах голодания, зимней спячке животных реактивность организма снижается, а его резистентность к инфекциям возрастает (*табл. 4.2*).

4.4. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РЕАКТИВНОСТЬ (РЕЗИСТЕНТНОСТЬ)

Как упоминалось выше, *все разновидности реактивности формируются на основе возрастных особенностей, пола, наследственности, конституции и внешних условий и зависят от них* (см. *рис. 4.1*).

Роль внешних факторов. Естественно, что реактивность организма как целого тесно смыкается *с проблемами экологии*, действием самых различных факторов: механических, физических, химических, биологических. Например, активная приспособляемость к недостатку кислорода в виде усиления легочной вентиляции и кровообращения, увеличения количества эритроцитов и содержания гемоглобина, активная адаптация к повышению (понижению) температуры окружающей среды в виде изменения теплопродукции и теплоотдачи.

Разнообразие людей (наследственное, конституциональное, возрастное и т.д.) в сочетании с постоянно меняющимися влияниями внешней среды на каждого человека создает бесчисленные варианты его реактивности, от которых в конечном счете зависит возникновение и течение заболеваний (см. *главу 6*).

Роль конституции организма. Большое значение в реактивности организма придается особенностям его конституции (особенности строения, характеру реакций на внешние и внутренние раздражители).

Конституция (от лат. *constitutio* — состояние, свойство) — это единый комплекс достаточно устойчивых морфологических, функциональных, психических особенностей организма, сложившийся на основе генотипа под влиянием факторов внешней среды.

В современной медицинской науке конституция рассматривается в качестве основной биологической характеристики целостного организма, поскольку за разными вариантами нормы скрываются различные способы адаптации организма к условиям среды и особенно в связи с сопротивляемостью к определенным заболеваниям.

Под конституциональными признаками подразумеваются такие показатели структуры, функции и поведения, которые изо дня в день или даже на протяжении нескольких лет не изменяются существенно. Для человека, как и для других представителей животного мира, характерна индивидуализация формы и размеров телосложения, некоторых черт характера и темперамента, определяющая «стойкие» различия между людьми. Иначе говоря, каждый индивид, взрослый или ребенок, имеет свою неповторимую индивидуальную конституцию или сумму морфологических и функциональных свойств организма. Смысл учения о типах конституции заключается в том, что каждому из конституциональных типов присущи характерные особенности деятельности нервной и эндокринной систем, метаболизма (биохимических показателей), структуры и функции внутренних органов. Конкретные типы конституции характеризуются различными показателями иммунитета, предрасположенности к инфекционным и неинфекционным заболеваниям, т.е. особенностями проявления их реактивности (см. *главу 8*).

Роль наследственности. Как следует из определения реактивности, в основе ее лежит генотип. Процессы адаптации к окружающим условиям теснейшим образом связаны с формированием их наследственных особенностей. Наследственность человека неотделима от организма как целого, обеспечивая устойчивость жизненных функций, без чего невозможно сохранение и поддержание жизни на любом уровне равновесия.

Наследственность — одна из основных предпосылок эволюции. Вместе с тем наследственная информация (генетическая программа), реализующаяся в каждом индивиде, обеспечивает формирование всех признаков и свойств лишь во взаимодействии с условиями внешней среды. В этой связи нормальные и патологические признаки организма — это результат взаимодействия наследственных (внутренних) и средовых (внешних) факторов. Следовательно, общее понимание патоло-

гических процессов возможно только с учетом взаимодействия наследственности и среды (см. *главу 8*).

Значение возраста. У каждого возрастного периода есть свои характерные морфологические и функциональные особенности, от которых зависит ответная реакция организма на внешние воздействия. Известны особенности реагирования эмбриона на разных этапах его развития.

В первую половину эмбрионального развития фагоцитоз еще слабо выражен или отсутствует вовсе. Он формируется постепенно по мере нарастания участия ретикуло-эндотелиальной системы в реактивности. По мере развития реактивности организма меняется и характер реакции на инфекционные агенты: на ранних этапах эмбрионального периода инфекции протекают невыразительно, приобретая выраженность к концу эмбрионального периода.

У новорожденного легкие в 30 раз менее растяжимы, чем у взрослого. Кишечник в 6 раз больше длины тела, тогда как у взрослого только в 4,5 раза. Слизистая кишечника тонка, мускулатура слабо развита. Нервная регуляция деятельности указанных систем еще не совершенная. Анатомо-физиологические особенности этого периода жизни ребенка обусловливают более частые, чем у взрослых, болезни органов дыхания и пищеварительной системы. У новорожденных слабее, чем у взрослых, выражена приспособляемость к колебаниям температуры окружающей среды (в силу недоразвития системы терморегуляции), и, как результат, легко возникает перегревание или переохлаждение организма.

В возрасте 1–3 лет в силу функциональной незрелости иммунной системы (неспособность к полноценной выработке антител в собственном организме) и исчезновения к этому времени антител, полученных от матери через плаценту и при кормлении грудью, недоразвития барьерных систем организма ребенок становится особо восприимчивым к различным инфекциям (корь, скарлатина, коклюш, дифтерия).

Особой реактивностью обладают и *пожилые люди*. В пожилом возрасте увеличивается частота заболевания злокачественными опухолями, характерно развитие атеросклеротических процессов. Связано это, по-видимому, с возрастными особенностями деятельности регуляторных систем, их перестройкой в процессе индивидуального развития. Вследствие понижения функций нервной системы, ослабления функции барьерных систем, способности к формированию иммунного ответа в старческом возрасте вновь повышается восприимчивость к инфекциям, особенно вызванным кокковыми бактериями. Вместе с тем для старческого возраста характерно вялое течение воспаления, лихорадки, процессов регенерации. У пожилых людей снижен метаболизм лекарств. К старости у человека ослабевают защитные механизмы, ограничиваются возможности адаптации во внешней среде. Старческий возраст характеризуется уменьшением размеров тела, его массы, роста, атрофии внутренних органов. Атрофические изменения сопровождаются понижением интенсивности обмена веществ. Стареющие ткани теряют воду, в них увеличивается содержание натрия, хлора и кальция, уменьшается содержание калия, магния, фосфора. С возрастом уменьшаются минутный и систолический объемы сердца (понижается его полезная работа), уменьшается жизненная емкость

легких. Заметно склерозируются почки, в них разрастается соединительная ткань, они выделяют меньше мочи.

Атрофия слизистой оболочки желудка и кишечника, угнетение функции поджелудочной железы ведут к снижению выделения соляной кислоты, пищеварительных ферментов, что сопровождается нарушением переваривания белков и других продуктов питания.

Сегодня общепринято, что первичные механизмы старения связаны *с возрастными изменениями в генетическом аппарате клеток*. В ядре клетки находится сложный молекулярный комплекс — хроматин, в котором заключена молекула ДНК с ее генетической информацией. С возрастом изменяется структура и функция хроматина (увеличивается доля неактивного хроматина), что затрудняет считывание генетической информации и способствует постоянному накоплению повреждений ДНК. При старении уменьшается количество негистоновых белков (активирующих гены), что изменяет работу регуляторных генов. Все это изменяет соотношение синтеза как отдельных белков, так и их блоков, кодируемых различными генами. Возникающие в процессе старения нарушения регулирования генома приводят к активации «молчащих» генов, что ведет к появлению белка, ранее не синтезировавшегося клеткой. В зависимости от его типа могут возникать различные сдвиги в деятельности клетки, вплоть до ее гибели.

В процессе старения снижаются энергетические траты организма. Это связано с тем, что при старении происходит снижение количества митохондрий в клетке, появляются разрушенные митохондрии, снижается интенсивность окислительного фосфорилирования, меняется мембранный потенциал митохондрий.

При старении происходит увеличение содержания соединительной ткани. В мозге уменьшается число нервных клеток и увеличивается количество глиальных элементов. Увеличение числа соединительнотканных волокон при старении отмечено в сердце, сосудах, скелетных мышцах, почках и т.д. Увеличение числа соединительнотканных элементов становится важной причиной нарушения кровоснабжения, нервной деятельности, развития гипоксии, нарушения иммунитета, наблюдаемых при старении. Ослабление функции отдельных органов (сердце, ЦНС, эндокринной железы) при старении организма связано с непосредственным изменением функции отдельных клеток. Важнейший механизм старения — ослабление нервного контроля над деятельностью внутренних органов. Ослабление нервного контроля связано с тем, что при старении снижается синтез медиаторов, гибнет часть нервных окончаний. Это изменяет реакции внутренних органов и вызывает нарушение в них обменных процессов. Большую роль в механизме старения играет угасание функции эндокринных желез (половых, щитовидной).

В старости характерно сосуществование целого ряда заболеваний (множественность патологии), что требует лечения в первую очередь основной, обострившейся болезни. Изучение реактивности и ее возрастных изменений имеет большое значение для понимания патогенеза заболеваний и возможности направленного воздействия на организм больного.

4.5. ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАКТИВНОСТИ (РЕЗИСТЕНТНОСТИ) ОРГАНИЗМА. ПРИНЦИПЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РЕАКТИВНОСТЬ

Одна из важнейших задач патофизиологии заключается в раскрытии тех механизмов, которые лежат в основе реактивности (резистентности), поскольку они составляют основу сопротивляемости и устойчивости организма к воздействию болезнетворных агентов.

Как говорилось ранее, различные индивиды неодинаково восприимчивы к той или иной инфекции. Возникшее заболевание в зависимости от реактивности организма протекает по-разному у разных людей. Так, заживление ран, при прочих равных условиях, у разных людей имеет свои характерные особенности. При повышенной реактивности заживление ран совершается относительно быстро, тогда как при пониженной реактивности оно происходит вяло, часто принимая затяжную форму.

Функциональная подвижность и возбудимость нервной системы в механизме реактивности (резистентности). Реактивность человека и животных всецело зависит от силы, подвижности и уравновешенности основных процессов (возбуждения и торможения) в нервной системе. Ослабление высшей нервной деятельности вследствие ее перенапряжения резко снижает реактивность (резистентность) организма к химическим ядам, бактериальным токсинам, инфицирующему действию микробов, антигенам.

Удаление коры головного мозга резко изменяет реактивность животного. У такого животного легко возникают реакции «ложного гнева», немотивированного возбуждения, снижается чувствительность дыхательного центра к гипоксии.

Удаление или повреждение свода гиппокампа и передних ядер миндалевидного комплекса или прехиазмальной области мозга у животных (кошки, обезьяны, крысы) вызывает повышение половых реакций, реакций «ложного гнева», резкое снижение условно-рефлекторных реакций «страха» и «испуга».

Большое значение в проявлении реактивности имеют *различные отделы гипоталамуса*. Двустороннее его повреждение может оказывать сильное влияние на сон, половое поведение, голод, жажду и другие выражения реактивности животных. Повреждение заднего отдела гипоталамуса вызывает заторможенность поведенческих реакций животных.

Повреждение серого бугра обусловливает дистрофические изменения в легких и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ): кровоизлияния, язвы, опухоли.

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

Возбуждение *парасимпатического отдела вегетативной нервной* системы сопровождается увеличением титра антител, усилением антитоксической и барьерной функций печени и лимфатических узлов, увеличением комплементарной активности крови.

Возбуждение *симпатического отдела вегетативной нервной системы* сопровождается выделением в кровь норадреналина и адреналина, стимулирующих фагоцитоз, ускорением обмена веществ и повышением реактивности организма.

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

Роль эндокринной системы в механизме реактивности (резистентности). В механизмах реактивности особое значение имеют гипофиз, надпочечники, щитовидная и поджелудочная железы.

Наибольшее воздействие на проявления реактивности организма оказывают *гормоны передней доли гипофиза* (тропные гормоны), стимулирующие секрецию гормонов коры надпочечников, щитовидной, половых и других желез внутренней секреции. Так, удаление гипофиза повышает устойчивость животного к гипоксии, а введение экстракта из передней доли гипофиза снижает эту устойчивость. Повторное (на протяжении нескольких дней) введение АКТГ гипофиза животным перед облучением обусловливает повышение их радиорезистентности.

Значение *надпочечников* в механизме реактивности определяется в основном гормонами коркового вещества (кортикостероидами). Удаление надпочечников приводит к резкому снижению сопротивляемости организма механической травме, электрическому току, бактериальным токсинам и другим вредным влияниям среды с гибелью человека или животного в сравнительно короткий срок. Введение гормонов коркового вещества надпочечников больным или экспериментальным животным увеличивает защитные силы организма (повышает сопротивляемость к гипоксии). Кортизол (глюкокортикоид) в больших дозах оказывает противовоспалительное действие, задерживая процессы размножения (пролиферации) клеток соединительной ткани, угнетает иммунологическую реактивность, подавляя выработку антител.

Значительное влияние на проявление реактивности оказывает *щитовидная железа,* что обусловлено ее функциональной взаимосвязью с гипофизом и надпочечниками. Животные после удаления щитовидной железы становятся более устойчивыми к гипоксии, что связано с понижением обмена веществ и потребления кислорода. При недостаточной функции щитовидной железы утяжеляется течение слабовирулентных инфекций.

Роль иммунной системы в механизме реактивности (резистентности). Как было сказано ранее, иммунные механизмы являются центральным механизмом реактивности организма, поддерживающим его гомеостаз (прежде всего антигенный). Контакт человека (животного) с разнообразными инфекционными и токсическими агентами ведет к образованию антител, которые «защищают» его организм посредством лизиса, нейтрализации или элиминации (с помощью фагоцитов) чужеродных веществ, сохраняя при этом постоянство внутренней среды. Однако результатом иммунных реакций может быть не только «защита» организма, но и явное *повреждение*. В этом случае развивается тот или иной вид иммунопатологии (патологический процесс или заболевание), основу которого составляет повреждение иммунного ответа (иммунной реактивности).

Роль элементов соединительной ткани в механизме реактивности (резистентности). Соединительнотканные клеточные элементы (ретикуло-эндотелиальная система, система макрофагов), находясь во взаимоотношении с другими органами и физиологическими системами, участвуют в формировании реактивности орга-

низма. Они обладают фагоцитарной активностью, барьерной и антитоксической функцией, обеспечивают интенсивность заживления ран.

Например, быстрое заживление, пышные красные грануляции, совершенная эпителизация раны свидетельствует о высокой реактивности организма. Медленное заживление, вялые бледные грануляции, слабая эпителизация раны свидетельствуют о низкой реактивности организма.

Блокада функции ретикуло-эндотелиальной системы ослабляет проявление аллергической реактивности, тогда как ее стимуляция ведет к усилению продукции антител. Угнетение высшей нервной деятельности (шок, наркоз) сопровождается уменьшением поглотительной функции элементов соединительной ткани в отношении микробов, торможением процессов заживления ран, воспаления. Возбуждение высшей нервной деятельности, наоборот, стимулирует указанные функции соединительнотканных клеток.

Роль обмена веществ в механизме реактивности (резистентности). Количественные и качественные изменения обмена веществ существенным образом влияют на реактивность организма. Голодание, хроническое недоедание вызывают резкое снижение реактивности. При этом вяло протекает воспаление, падает способность к выработке антител, существенно изменяется течение болезней. Реакция на введение вакцин и токсинов выражена слабо и протекает вяло. Многие острые инфекционные заболевания протекают без повышения температуры и без резких воспалительных изменений (появление стертых форм инфекции). Иммунная реактивность ослабевает, что сопровождается снижением способности к развитию иммунитета, почти не возникают аллергические заболевания.

***Воздействия на реактивность организма с целью увеличения его резистентности*:**

- психогенные влияния (психопрофилактика, психотерапия);
- вакцинации;
- неспецифические воздействия (тренировки: мышечные, холодовые, гипоксические);
- фармакологические препараты (нейротропные, эндокринные, витамины и др.).

Резюме

Реактивность организма — способность целостного организма отвечать определенным образом изменениями жизнедеятельности на воздействие окружающей (внутренней и внешней) среды. Различают *видовую, групповую и индивидуальную* реактивность, каждая из которых может быть *физиологической* (направленной на сохранение гомеостаза и повышение приспособляемости организма) или *патологической* (приводящей к повреждению и нарушению гомеостаза, снижению приспособляемости организма и развитию патологических процессов и болезней), *неспецифической* (не связанной с иммунным ответом) или *специфической* (связанной с иммунным ответом). Формы реактивности: нормальная — *нормергия,* повышенная — *гиперергия,* пониженная — *гипергия* (*анергия*), извращенная — *дизергия.*

Резистентность — это устойчивость организма к действию патогенных факторов. Различают *естественную* (первичную, наследственную), *приобретенную* (вторичную, индуцированную) резистентность, каждая из которых может быть *активной* (в результате активного включения механизмов защиты) *и пассивной (*не связанной с активным функционированием механизмов защиты), *специфической* (к действию какого-либо одного определенного патогенного агента) или *неспецифической* (по отношению к самым различным воздействиям).

К основным факторам, определяющим реактивность и резистентность организма, относятся возраст, пол, наследственность, конституция, а также факторы окружающей среды. Реактивность (резистентность) организма зависят от функционального состояния нервной, эндокринной, иммунной системы, состояния элементов соединительной ткани и обмена веществ.

Вопросы и задачи для повторения

1. Определение понятий «реактивность организма», «резистентность организма».
2. Классификация основных видов реактивности.
3. Формы реактивности.
4. Классификация основных видов резистентности.
5. Факторы, влияющие на реактивность и резистентность организма.
6. Основные механизмы реактивности и резистентности организма.

Задача 1

Больному со II группой крови по ошибке перелили кровь III группы, в результате чего у него развился тяжелый гемотрансфузионный шок.

Проявлением каких видов реактивности следует рассматривать развившееся осложнение: а) групповой; б) индивидуальной; в) специфической; г) неспецифической; д) физиологической; е) патологической?

Задача 2

У больного после приема аспирина развился приступ бронхиальной астмы.

1. Проявлением каких видов реактивности следует рассматривать данную ситуацию: а) групповой; б) индивидуальной; в) специфической; г) неспецифической; д) физиологической; е) патологической?
2. Объясните возможный патогенез «аспириновой» астмы.

Патофизиология биоритмов

5

5.1. Классификация биоритмов 82
5.2. Влияние биоритмов на отдельные физиологические процессы организма человека 85
5.3. Ритмогенные детерминанты в регуляции биоритмов 87
5.4. Патофизиология десинхронозов 90
5.5. Хрономедицинские принципы в клинической практике 96
Вопросы и задачи для повторения 100

Биоритмами называют эволюционно закрепленное чередование каких-либо типовых изменений в течении физиологических процессов.

В проявлении биоритмов важнейшей их характеристикой является *период*, под которым понимают продолжительность цикла какого-либо явления, повторяющегося через определенные промежутки времени. Число циклов в единицу времени обозначается как их *частота*. При оценке процессов, сопровождаемых фазами нарастания и затухания, также выделяют (*рис. 5.1*):

- среднее значение исследуемого показателя за цикл — *мезор*;
- разность между мезором и максимальным или минимальным значениями показателя (т.е. половинная разница между максимальным и минимальным значениями показателя) — *амплитуда*;

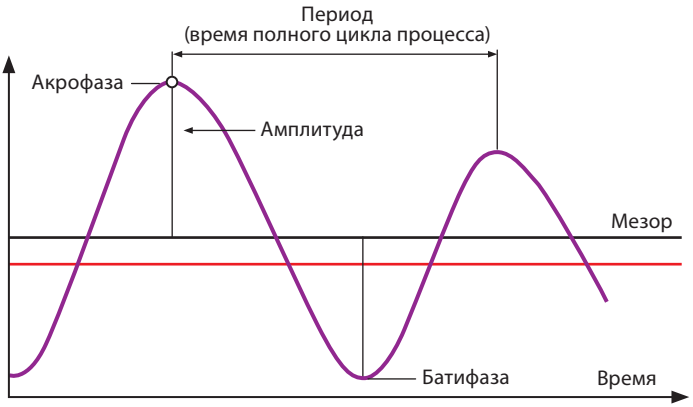


Рис. 5.1. Показатели биологических ритмов

- максимальное отклонение амплитуды показателя от мезора при его наибольшем подъеме — *акрофаза*;
- максимальное отклонение амплитуды показателя от мезора при его наибольшем спаде — *батифаза*.

5.1. КЛАССИФИКАЦИЯ БИОРИТМОВ

Биоритмы можно характеризовать по уровню проявлений циклически повторяющихся феноменов: молекулярный → субклеточный → клеточный → тканевой → органный → системный → организменный; по длительности периода (от долей секунд до многих лет).

По длительности периода (*частоте*) различают следующие биоритмы.

Миллисекундные (период < 1 с). Типичным примером миллисекундных биоритмов являются повторяющиеся изменения электрической активности головного мозга, отображаемой на электроэнцефалограмме в виде разноамплитудных волн, генерируемых с частотой от 0,5–4 Гц (дельта-ритм) до 30 Гц и более (гамма-ритм) (*рис. 5.2*). Эти волновые ритмы характеризуют различные физиологические состояния ЦНС.

Околосекундные (период ≈ 1 с). К феноменам околосекундных биоритмов относится циклическая активность сердца, проявляемая в чередовании систолы и диастолы, которые сопровождаются согласованными изменениями биохимических и биофизических (электрофизиологических) процессов, инициирующих фазные

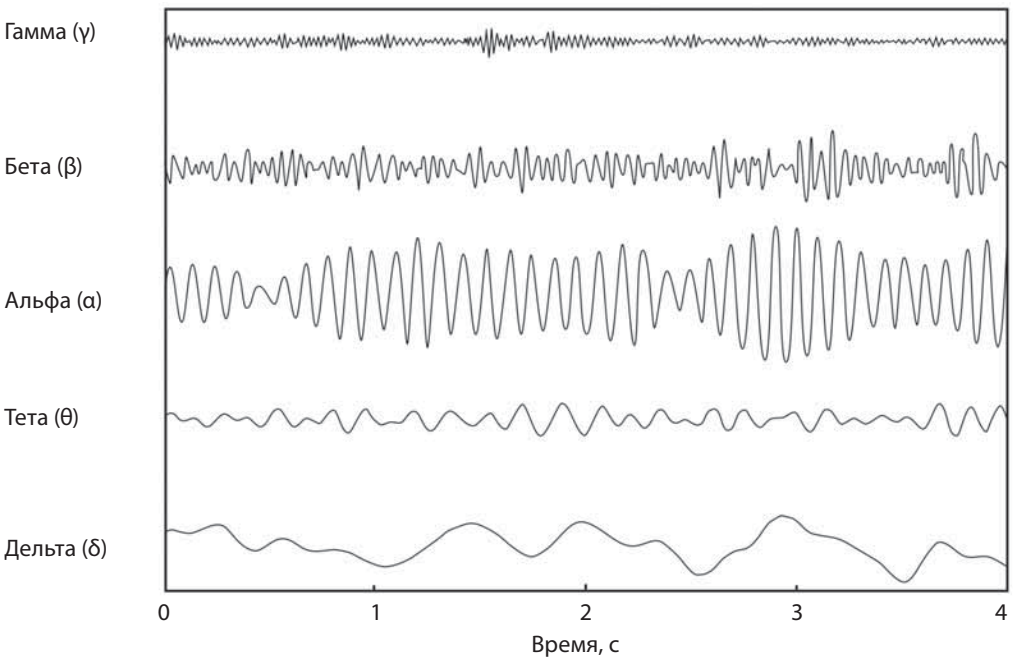


Рис. 5.2. Основные ритмы электроэнцефалограммы (ЭЭГ)

изменения в работе водителя ритма и обеспечивающих сократительную функцию миокарда.

Околочасовые (период ≈ 1 ч). Примерами околочасового биоритма являются повторяющиеся циклы желудочной моторики.

Околосуточные, или циркадные (период ≈ 1 сут). Биоритмы с продолжительностью цикла около суток (22–28 ч), называемые циркадными, являются доминирующими как для функционирования организма в целом, так и для деятельности его отдельных систем и органов. Например, циркадная нейроэндокринная регуляция обеспечивает суточные и связанные со сном колебания различных физиологических переменных: артериального давления, температуры тела, выделения гипофизарных гормонов и др. Эти динамические процессы являются свойством гипоталамического водителя ритма (супрахиазматическое ядро).

Околомесячные (период ≈ 1 мес.). Наиболее ярким примером околомесячного биоритма является менструальный цикл у здоровой женщины в репродуктивном периоде (*рис. 5.3*). На протяжении менструального цикла происходит прегравидарная подготовка эндометрия с его последующим отторжением (в дни месячных)

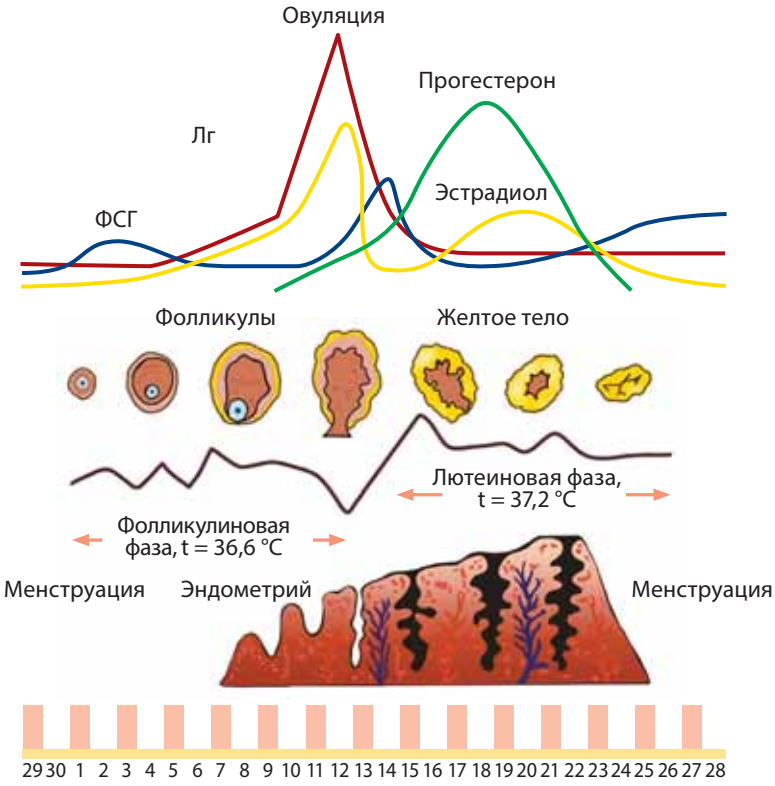


Рис. 5.3. Менструальный цикл

и согласованное с этим созревание и овуляция доминантного фолликула в яичниках, обеспечивающие готовность ооцита к оплодотворению.

Сезонные. Это биоритмы, перестраиваемые при смене времен года (зима/лето, лето/зима) в весенний и осенний периоды, служат адаптации организма к меняющимся природно-климатическим условиям, связанным с продолжительностью светового дня и температурой окружающей воздушной среды.

Мегаритмы (период 1–10 лет и более). Примером сверхдлительного течения циклического процесса является костное ремоделирование, активная фаза которого занимает около 3 месяцев, тогда как промежутки между ними (фаза покоя) достигают примерно 10 лет.

При костном ремоделировании происходит замена старого костного вещества на новое, что предотвращает усталостные повреждения и обеспечивает образование такого количества костной ткани, которое обеспечивает необходимую резистентность к действующим «фоновым» механическим нагрузкам. Процесс ремоделирования кости состоит из следующих этапов (*рис. 5.4*):

активация остеокластов → резорбция старого костного вещества → реверсия (торможение остеокластной и активация остеобластной активности) → образование коллагеновых структур нового костного вещества → минерализация сформированного белкового костного матрикса → покой (длится годами).

Реализует указанную последовательность основная (базовая) мультиклеточная единица (*basic multicellular unit — BMU*), состоящая из остеобластов, остеокластов и их предшественников. Процесс ремоделирования в скелете взрослого человека единовременно захватывает около 10% свободной костной поверхности (у детей — до 60%), в то время как остальные поверхности находятся в состоянии покоя. Со-

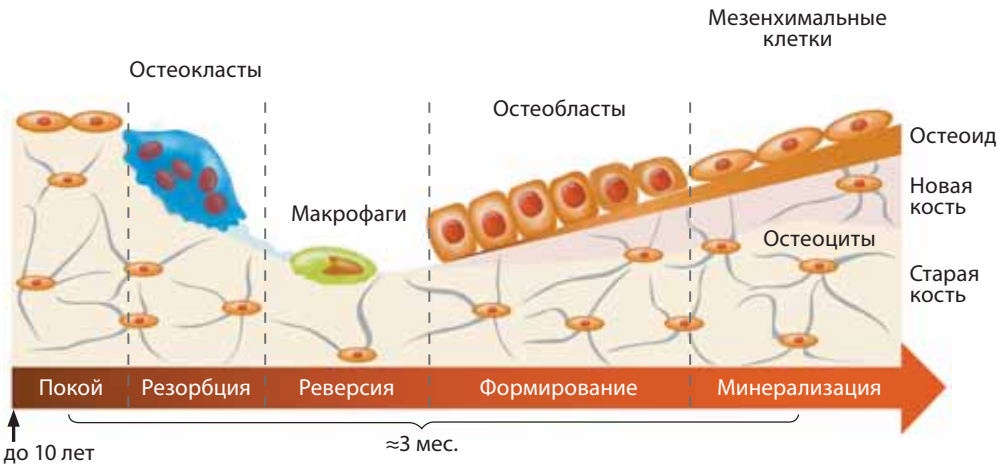


Рис. 5.4. Цикл ремоделирования костной ткани

гласно сделанным расчетам, у взрослых людей каждая BMU обеспечивает замещение в течение 3 мес. около 0,1 мм^3 костного вещества, а восстановленный участок кости в течение последующих примерно 10 лет остается инертным (до запуска повторного процесса костного ремоделирования в этом же участке).

Геосоциальные мегаритмы, как и описанное выше костное ремоделирование, также характеризуются периодической активизацией тех или иных процессов после длительного покоя. Так, по наблюдению известного российского физиолога XIX в. Н.Я. Пэрна, который в течение 18 лет вел дневниковые записи своего состояния, каждые 7 лет у него происходила активация творческой жизни. Далее Н.Я. Пэрн проанализировал биографии великих писателей и мастеров искусств и пришел к заключению о существовании аналогичной (и, по его мнению, универсальной) 7-летней циклической закономерности в проявлении интеллектуальной активности.

Заслуживает внимания то, что геосоциальные мегаритмы, отражающие циклические глобальные изменения в окружающей среде (природа которых носит лишь предполагаемый характер, т.е. фактически неизвестна), могут охватывать и более длительные периоды — от нескольких лет до нескольких десятилетий и даже столетий. Так, согласно заключению другого крупного российского ученого начала XX в. А.Л. Чижевского, существуют 100-летние колебания общей заболеваемости и смертности, которые проявляют себя в популяции и в приложении к индивиду могут увеличивать или уменьшать риск развития той или иной патологии. Примером такого рода служит циклический возврат эпидемий инфекционных заболеваний, которые регулярно наблюдали до начала широкого внедрения в практику гигиенических нормативов и антибиотиков. Однако и на фоне достижений современной профилактической медицины периодически возникают пандемии гриппа, охватывающие все страны и континенты. С геосоциальными мегаритмами можно увязать и всплески инфекционных заболеваний, которые, казалось, были давно «побеждены», например, наблюдаемый сегодня рост частоты туберкулеза в гигиенически «благополучных» развитых странах (в том числе и в России) или возникновение очагов оспы в отдельных регионах на африканском континенте.

Помимо перечисленных вариантов биоритмов, по критерию длительности повторяющихся циклов также выделяют *ультрадианные* (с периодом 3–20 ч), *инфрадианные* (с периодом 28–96 ч) и *околонедельные* (с периодом 4–10 сут) циклические процессы. Необходимо отметить, что для всех известных биоритмов типичны достаточно широкие пределы колебаний их периодов. Вероятно, это дает возможность их синхронизации при «подстраивании» жизнедеятельности организма к широкому диапазону постоянно возникающих изменений внешней среды, которые и сами могут носить ритмический характер с той или иной периодичностью.

5.2. ВЛИЯНИЕ БИОРИТМОВ НА ОТДЕЛЬНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Эмпирически установлены следующие факты, которые иллюстрируют регулирующую функцию биоритмов по отношению к отдельным физиологическим функциям.

Сезонные феномены. В приложении к сердечно-сосудистой системе отмечается, что при смене сезонов имеет место изменение хроноструктуры циркадного ритма функции сердца, что проявляется в отклонениях акрофазы, амплитуды и мезора показателя силы сердечных сокращений при сохранении собственно самого циркадного ритма. Самая низкая амплитуда колебаний показателей сердечно-сосудистой системы наблюдается летом, когда они составляют всего 50% от среднегодовых значений.

С сезонной перестройкой биоритмов ассоциируют риск обострения весной и осенью целого ряда хронических заболеваний, например, язвенной болезни, а также многих психических (шизофрения) и обменно-эндокринных (радикулит, остеоартроз) заболеваний. С сезонными особенностями биоритмов связывают и такие феномены, как возрастание сексуальной и мышечной возбудимости весной и в начале лета и более быстрый рост у детей в летний период.

Суточные (*циркадные*) *феномены*. Отражением изменения состояния организма под влиянием циркадных ритмов являются следующие проявления:

- в ночные часы отмечается снижение системного артериального давления на 10–22% от уровня, регистрируемого в дневное время;
- пик производительности умственного труда приходится на период 10–12 и 16–18 ч, а наибольший спад эффективности при решении интеллектуальных задач наблюдают между 13 и 15 ч;
- восприятие обонятельных, вкусовых и слуховых раздражителей наиболее обострено между 17 и 19 ч;
- кожа обладает наименьшей чувствительностью к парентеральным инъекциям в утренние часы;
- активация родовой деятельности чаще всего происходит в промежутке от полуночи до 4 ч утра.

В течение суток деятельность вегетативной нервной системы ритмически колеблется между симпатико- и парасимпатикотонией. Обычно симпатическая активность снижается во время сна. Содержание катехоламинов заметно уменьшается к середине сна, но постепенно увеличивается к моменту пробуждения и резко возрастает при получении организмом позиционного стимула при принятии вертикального положения. Первые 6 ч после пробуждения являются периодом риска для пациентов с патологией коронарных сосудов, поскольку наблюдаемое у них возрастание медиаторов симпатической системы может спровоцировать миокардиальную ишемию, сопровождаемую приступом стенокардии или даже развитием инфарктного поражения сердца. В это же время возрастает риск сосудистых катастроф, проявляемых в виде геморрагических и ишемических инсультов, а также внезапной сердечной смерти, ассоциируемой с тахиаритмией, переходящей в фибрилляцию желудочков. У лиц, страдающих бронхиальной астмой, более вероятно развитие бронхоспазма в период доминирования парасимпатической активности, который приходится обычно на 4 ч утра.

Феномены, сопровождающие биоритмы с месячной периодикой. Отражением менструальной функции с продолжительностью цикла около 1 мес. является ухудшение самочувствия и настроения женщины в дни, предшествующие началу ме-

сячных и в их период, занимающий в норме 3–7 дней. Также известно, что наиболее благоприятное время для успешного зачатия охватывает периовуляторный период, который приходится примерно на 13–15-й день после прихода месячных при 28-дневном регулярном менструальном цикле.

Приведенные примеры иллюстрируют значимость временно́й организации физиологических функций и необходимость их всестороннего изучения. Очевидно, что полученная при этом информация может быть использована для уточнения показателей, характеризующих нарушения жизненно важных биоритмов, и которые могут стать обоснованием для назначения соответствующих лечебных и профилактических мероприятий.

5.3. РИТМОГЕННЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ В РЕГУЛЯЦИИ БИОРИТМОВ

Регулирующие детерминанты наблюдаемых в человеческом организме биоритмов подразделяют на внешние (экзогенные воздействующие факторы) и внутренние, определяемые эволюционно запрограммированными особенностями функционирования управляющих структур.

Внешние ритмогенные детерминанты разнообразны и связаны с глобальными природными явлениями, которые влияют не только на отдельного человека, но и на популяцию в целом. В роли внешних регуляторов биоритмов могут выступать следующие природные процессы.

1. Смена света и темноты в течение суток (фотопериодичность) очевидно активирует функции эпифиза, который через образование мелатонина вовлекает в циклический процесс структуры ЦНС, вегетативные центры и регулируемые ими эндокринные железы (*рис. 5.5*). Фотопериодичность, однако, не единственный фак-

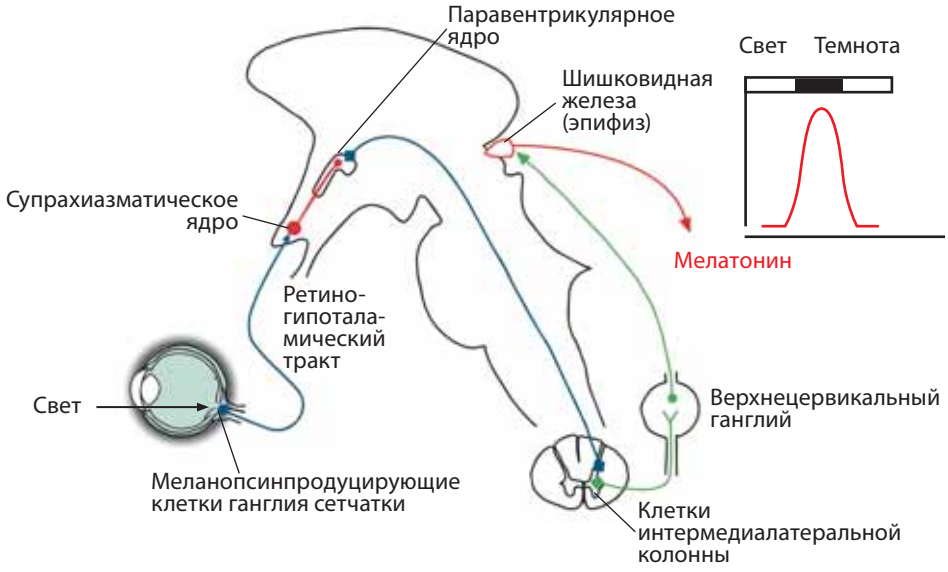


Рис. 5.5. Фотопериодичность в регуляции циркадных биоритмов

тор, определяющий околосуточную продолжительность циркадных ритмов. Это доказывается тем, что у людей, долгое время пребывающих в условиях отсутствия освещенности (например, у спелеологов) после относительно короткого (примерно 3-недельного) периода удлинения циркадных биоритмов до 48–52 ч отмечается возврат их продолжительности до значений не более 28 ч, т.е. почти до нормы.

2. Магнитное и гравитационное поле Земли также можно отнести к факторам, поддерживающим биоритмы. В приложении к магнитному полю это доказывается тем, что пребывание птиц в помещении, экранированном от магнитных воздействий, лишает их способности к ориентации по сторонам света и одновременно вызывает расстройства циркадных биоритмов. Значимость фактора земной гравитации для нормального течения циклического процесса костного ремоделирования подтверждается развитием остеопороза в условиях невесомости при продолжительных космических полетах.

3. Магнитные возмущения, связанные с солнечной активностью, меняют ритмическую организацию многих биоритмов из-за угнетения продукции мелатонина в гипофизе. Наблюдаемые при этом отклонения показателей циклических процессов могут сопровождаться нарушениями в самых разных органных системах, в особенности при исходном наличии в них той или иной патологии (например, ишемической болезни сердца).

4. Реликтовые магнитные флюктуации, продолжающиеся с периода существования Земли в виде газового шара (теория «*волновых пакетов*»). Такого рода волновые эффекты определяют геомагнитные особенности регионов, которые могут воздействовать на родившихся и проживающих в них субъектов. Данную точку зрения подтверждают наблюдения, согласно которым для достаточно отдаленных географических регионов характерна разная динамика заболеваемости одной и той же патологией. Так, частота обострений ишемической болезни сердца в Центральной России увеличивается зимой, тогда как в Восточной Сибири — в летний период. И это различие не связано с климатическими факторами, поскольку заболеваемость ишемической болезнью сердца в географически близких областях, но с разными климатическими особенностями (например, на севере европейской части России и в московском регионе) оказывается сходной.

Внутренние ритмогенные детерминанты имеют три уровня организации.

Первый уровень управления биоритмами связан с функционированием эпифиза (шишковидной железы). Известно, что разрушение эпифиза в эксперименте на животных сопровождается выраженными изменениями многих циклических процессов. К аналогичным последствиям приводит и разрыв связи между эпифизом и зрительным анализатором, что указывает на значимость получаемой зрительной информации для работы «биологических» часов. Деятельность эпифиза характеризуется четко выраженной циркадной динамикой, проявляемой в усилении его стимулирующего влияния на многие эндокринные (особенно половые) железы ночью и ослаблении в дневное время. Вероятно, основным регулирующим медиатором, продуцируемым в эпифизе, является мелатонин, который влияет на баланс процессов, обеспечивающих переход от сна к бодрствованию и наоборот. Полагают, что именно эпифиз служит генератором всех циркадных (с периодом около

1 сут) биоритмов, которые сами по себе наиболее распространенные, циклически повторяемые процессы в организме.

Второй уровень, обеспечивающий регуляцию биоритмов, ассоциируется с функционированием супраоптических (супрахиазматических) ядер гипоталамуса, которые посредством субкомиссурального тела связаны с эпифизом. В опытах было показано, что разрушение супраоптической части гипоталамуса также вызывает сбои в циклической повторяемости многих физиологических процессов. Экспериментальные наблюдения привели к заключению, что супрахиазматические ядра гипоталамуса, вероятно, являются коллектором для поступающей информации из эпифиза и других структур ЦНС и обеспечивают синхронизацию (эффективное взаимодействие) между многочисленными биоритмами организма.

Третий уровень, создающий условия для работы биологических часов, связан с клеточными мембранами и субклеточными структурами. Полагают, что отдельные участки мембран могут не только реализовывать управляющие сигналы, приходящие из ЦНС, но и отвечать на стимулы при прямом воздействии экзогенных ритмогенных детерминат. Об этом косвенно свидетельствуют факты, подтверждающие влияние внешних электрических и магнитных полей на мембраны, а через них на биоритмы.

Составными элементами биосистем, работающих в ритмическом режиме, могут быть не только эпифиз, но и другие структурные образования. Однако в любом случае среди них можно выделить пейсмейкер («*водитель*» ритма), регулирующий временну́ю организацию циклически повторяющихся процессов. При управлении биоритмами важную роль играют также эфферентные пути, по которым проводится пейсмейкерная импульсация.

Существуют и другие взгляды на происхождение биоритмов, порождаемых внутренними факторами. Так, согласно теории «*мультиосциллярного механизма*» в организме нет доминирующей структуры, порождающей единый управляющий биоритм, а существует множество независимых, но при этом взаимосвязанных пейсмейкеров, определяющих соответствующие циклические процессы в разных органах и системах. Синхронизация между всеми этими биоритмами осуществляется путем прямых и обратных положительных и отрицательных связей с участием нервных и гуморальных механизмов.

Теория «*хронона*» делает акцент на молекулярной составляющей биоритмов. В соответствии с этой гипотезой в суточном ритме происходят колебательные изменения репликационной активности в участках молекул ДНК (называемых хрононами), ответственных за регуляцию биоритмов. Задаваемая при этом периодичность репликации фрагментов цепи ДНК служит своего рода частотным эталоном (подобно метроному) для ритмических процессов, связанных с течением метаболических процессов, обеспечивающих разнообразные физиологические функции.

В приложении к запуску процесса костного ремоделирования предложена гипотеза, согласно которой механическая нагрузка воздействует на кристаллы гидроксиапатита в матриксе кости, вызывая изменения Ca^{2+} в поверхностных слоях кристаллов и в ближайшем окружении. При возрастании нагрузки содержание ионов кальция уменьшается, а при снижении — возрастает. В местах образова-

ния микротрещин (в зонах наибольшего структурного утомления кости) колебания ионного состава среды многократно усиливаются, что служит индукции пьезо- и электромагнитных эффектов, которые при превышении некоего критического значения и запускают процесс костного ремоделирования именно в том участке, который действительно нуждается в обновлении костного вещества. Таким образом, цикличность костного ремоделирования, вероятно, зависит от накопления в костной ткани микроповреждений, периодически стимулирующих фоновое обновление костного вещества.

5.4. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДЕСИНХРОНОЗОВ

Десинхронозы — нарушения биоритмов организма, которые характеризуются изменением (увеличением или уменьшением) длительности периода, частоты, амплитуды, акрофазы, батифазы циклически повторяемого процесса и рассогласованием ранее синхронизированных биоритмов, управляемых внутренними или внешними ритмогенными детерминантами.

При рассогласовании ритмов организма с ритмами внешней среды формируется внешняя десинхронизация. При рассогласовании ритмов внутри организма развивается внутренняя десинхронизация.

Классификация десинхронозов. *Острый десинхроноз* развивается при резком нарушении согласованности в работе внешних и внутренних индукторов биоритмов, которые ранее были сопряжены. Такое состояние может возникать у авиапассажиров при авиаперелете с быстрым пересечением нескольких часовых поясов, в результате чего нарушаются все циркадные ритмы и в особенности цикл «сон–бодрствование» за счет изменения соотношения его фаз. Острый десинхроноз может быть также спровоцирован воздействием многочисленных стресс-факторов физической и химической природы (перегревание, переохлаждение, алкогольная интоксикация и др.).

Хронический десинхроноз развивается при продолжающемся (или часто повторяющемся) действии фактора, вызвавшего острый десинхроноз.

Скрытый десинхроноз не имеет клинических проявлений и может быть обнаружен только при специальном обследовании.

Частичный десинхроноз — изменения циклических процессов в пределах одного органа или системы.

Тотальный десинхроноз — охватывает большинство органов и систем с доминированием отклонений в ЦНС.

Асинхроноз — максимально выраженный десинхроноз, обычно не совместимый с жизнью.

Причины отдельных десинхронозов и их проявления:

- дальние авиаперелеты, пребывание в высоких (полярных) широтах;
- космические полеты;
- повторяющиеся нарушения цикла «сон–бодрствование» при сменной и ночной работе;

- влияние на биоритмы природных гелио- и геомагнитных факторов;
- действие на организм различных стресс-факторов, наркотических, токсических веществ и алкоголя.

Дальние авиаперелеты, пребывание в высоких (*полярных*) *широтах.* Рассогласованность между циркадным ритмом и реальным временем можно наблюдать при трансмеридиональных авиаперелетах с пересечением 3-часовых поясов и более. В таких ситуациях у авиапассажиров отмечают вялость, усталость, снижение умственной и физической работоспособности, расстройство сна, головные боли, шум в ушах, нарушения работы сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной систем и ЖКТ. Типичны обострения имеющихся хронических заболеваний и развитие депрессивного состояния. Выраженность и продолжительность всех этих проявлений зависят от индивидуальных адаптационных возможностей организма, на которые влияют возраст и психоэмоциональные особенности. Дети и лица пожилого возраста более чувствительны к потере сложившегося суточного стереотипа. То же можно отметить в отношении субъектов, склонных к невротическим реакциям. Данный десинхроноз в англоязычной литературе получил название *jetlag-синдрома* (от *jet* — самолет; *lag* — задержка) или синдрома смены часового пояса. В особенности актуальны проявления *jetlag-синдрома* для летного персонала, в обязанности которого входят длительные трансмеридиональные перелеты, причем негативные последствия этого состояния могут иметь и отдаленный характер. Так, практика показывает, что у экипажей трансатлантических лайнеров заболеваемость злокачественными опухолями выше, чем у их коллег с таким же летным стажем, занятых на более коротких маршрутах.

Сходные нарушения возникают при нахождении в высокоширотных регионах в период полярной ночи у лиц, прибывших туда из областей с обычной сменой дня и ночи. Эти люди, работающие в вахтовом режиме, в полной мере испытывают на себе влияние арктического климата и, в частности, последствия воздействия полярной ночи. Адаптация организма к изменившимся параметрам смены освещенности развивается в следующем порядке: сначала восстанавливаются психофизиологические показатели, далее — соматические и в завершение — вегетативные функции. Наиболее инертными оказываются основной, гормональный и электролитный обмены, а наиболее отстающей из постепенно нормализуемых функций — половая.

Заслуживает отдельного внимания, что на циркадианную систему ритмов может оказывать влияние даже часовой сдвиг, который производится 2 раза в году при переходе на летнее или зимнее время, что эквивалентно перелету в соседний часовой пояс. Тотальный десинхроноз при этом не возникает, однако даже относительно небольшое изменение настройки датчика времени способно вызывать в той или иной мере выраженные отклонения циркадианнной ритмики в периоде, предшествующем окончательному привыканию к новым условиям. В основном при этом страдает психоэмоциональная сфера, влияющая на настроение. Однако возникающий субдепрессивный настрой потенциально может стать триггерным (запускающим) механизмом для проявления разного рода скрытых нарушений, поскольку устойчивость ЦНС и ее способность контролировать внутренние процессы во многом определяет сбалансированный психоэмоциональный фон.

Космические полеты. При выполнении космического полета на человека перестает оказывать влияние смена дня и ночи в рамках 24-часового циркадного ритма, что нарушает цикл «сон–бодрствование». Также прекращается воздействие фоновых флюктуаций погодных, гелио- и геомагнитных факторов при одновременном усилении воздействия космического электромагнитного излучения. Кроме того космонавт пребывает в состоянии невесомости, которая лишает способности к ориентации из-за выключения отолитового аппарата внутреннего уха, что усугубляет отклонения, вызванные утратой традиционной суточной периодичности физиологических биоритмов. Все это становится причиной развития общего десинхроноза с различными по выраженности психологическими, вегетативными и соматическими нарушениями. Сдвиг фазы ритма «сон–бодрствование» во время космических полетов приводит к недосыпанию и сонливости во время работы, нарастанию вялости, апатии и раздражительности. При этом отмечается выраженное падение производительности умственного труда, которое может достигать 45% от исходного уровня, а продолжительность регистрируемых психофизиологических нарушений может колебаться от нескольких дней до месяца. По мнению специалистов, наблюдаемые у космонавтов отклонения подтверждают важную роль циркадных ритмов в регуляции циклических процессов. Данный факт аргументирует необходимость создания на космических кораблях автономных систем, имитирующих естественные земные условия, что подразумевает соответствующую регуляцию продолжительности светового дня, температуры и барометрического давления.

Особую опасность для космонавтов представляет возникающий у них десинхроноз в костном ремоделировании, который может привести к тяжелому остеопорозу. Данный десинхроноз достаточно уникален, поскольку не связан с нарушениями в циркадном ритме, так как в естественных условиях запуск очередного цикла костного ремоделирования не определяется суточными сменами дня и ночи (*см. выше*). В условиях космического полета аномальной активности костной резорбции способствует невесомость, при которой исчезает фоновая гравитационная нагрузка на костную ткань, являющаяся в норме важным регулятором костного метаболизма и циклического процесса костного ремоделирования. Для противодействия вредному воздействию на костно-суставную систему фактора невесомости в космических полетах активно используют интенсивные физические тренировки с применением специальных технических средств (велотренажеров, беговых дорожек и др.). С целью торможения катаболизма костной ткани также назначают антирезорбтивные средства (например, препараты бисфосфонатов типа ксидифона) и используют пищевой рацион, адекватно сбалансированный по минеральному составу. Тем не менее приходится констатировать, что перечисленные мероприятия все же не обеспечивают должную устойчивость к неблагоприятным факторам космического полета, связанным с воздействием невесомости на костную ткань. По этой причине вернувшиеся из космических полетов лица все еще нуждаются в достаточно длительной реабилитации.

Повторяющиеся нарушения цикла «сон–бодрствование» при сменной и ночной работе. Особенностью социального устройства человеческого общества является существование профессий, которые диктуют необходимость выполнения трудовых

функций по сменному графику (сутки через сутки, сутки через двое и т.д.) или в ночное время, т.е. в тот период, который предопределен эволюцией для отдыха. Разрушение филогенетически сложившейся иерархии биоритмов приводит к развитию синдрома неадаптированности к сменной и ночной работе, который проявляется в виде повышенной сонливости и хронической усталости в дневное время. Одним из последствий этого является возрастание риска всякого рода инцидентов из-за потери должного контроля над ситуацией. Так, есть сообщения, в которых указывается, что до ¼ всех аварий на автострадах в Германии происходит из-за засыпания водителя за рулем, вызванного хроническим переутомлением из-за несбалансированности режимов труда и отдыха. Также установлено, что люди с недостаточно длительным сном, работающие в ночные смены или по сменному графику, чаще подвержены болезням, связанным с неврозами (артериальная гипертензия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, половая дисфункция). У лиц, долгое время занятых на сменной и ночной работе, развивающиеся невротические расстройства и их осложнения являются причиной снижения качества жизни и приводят к сокращению ее продолжительности. Все это делает актуальным совершенствование гигиенических нормативов и профилактических мероприятий, нацеленных на противодействие неблагоприятному влиянию режимов работы, не совпадающих с доминирующими в организме биоритмами. Примером такого подхода служит практикуемое на некоторых промышленных предприятиях в Японии согласование у женского персонала графиков сменной и ночной работы с менструальной функцией, предусматривающее освобождение женщин репродуктивного возраста от трудовых обязанностей в критические дни (период менструального кровотечения). Во всех промышленно развитых странах мира все большее распространение находит практика организации перерывов с релаксирующим музыкальным сопровождением или в обстановке, имитирующей природное окружение. Проведенные гигиенические исследования убеждают, что такие перерывы существенно повышают адаптивные возможности организма при изменениях фазности циркадных биоритмов, сопровождающих сменную и ночную работу.

Влияние на биоритмы природных гелио- и геомагнитных факторов. В настоящее время не вызывает сомнения существование связи между солнечной активностью, порождающей магнитные бури, и частотой клинических проявлений сердечно-сосудистых нарушений. В периоды резкого возмущения геомагнитного поля отмечают значительное учащение и утяжеление приступов стенокардии, развитие инфарктных осложнений, гипертонических кризов, инсультов, а также частоты случаев внезапной смерти. При анализе сопряженности между солнечной активностью и состоянием земной магнитосферы было установлено, что частота появления умеренных и сильных геомагнитных бурь имеет четкую корреляцию с 11-летним циклом солнечной активности. При средней частоте около 30 бурь в год их число может колебаться от 1–2 бурь в год вблизи солнечного минимума до 50 бурь в год вблизи солнечного максимума. Из этого следует, что в годы солнечного максимума человечество до 50% времени года живет в условиях умеренных и сильных геомагнитных бурь, а за свою 75-летнюю жизнь среднестатистический человек проживает в условиях умеренных и сильных геомагнитных возмущений в об-

щей сложности около 15 лет. Представленные расчеты подчеркивают значимость гелио- и геомагнитных факторов для общей и в особенности сердечно-сосудистой заболеваемости, поскольку именно сердечно-сосудистая система является главной мишенью при неблагоприятной геомагнитной обстановке.

Механизмы воздействия геомагнитных полей на физиологические процессы связывают с вероятным существованием магниторецепторов, которые уже обнаружены у некоторых животных (у голубей в передней части черепа, у моллюсков в области челюстей и т.д.). У человека в ряде исследований удалось идентифицировать магниторецепторы в участке прилежания головного мозга к клиновидной кости и в области надпочечников. Принципы функционирования этих структур до настоящего времени не расшифрованы, однако полагают, что именно они обеспечивают рецепцию воздействующих колебаний магнитного поля и способствуют последующей перестройке управления различными обменными процессами путем изменения продукции эпифизарного мелатонина и надпочечниковых стероидов. Важно отметить, что функционирование магниторецепторов у людей разное и их реакция на геомагнитные возмущения может выраженно варьировать. В связи с этим принято выделить когорту метеочувствительных лиц, которые из-за своей врожденной или приобретенной сенсибилизации к геомагнитным воздействиям составляют группу риска для развития нарушений, ассоциируемых с вихревыми всплесками в земной магнитосфере. Метеозависимым людям, а также лицам с хроническими сердечно-сосудистыми и неврологическими заболеваниями следует отслеживать приближение магнитных бурь и заранее исключить на этот период какие-либо события и действия, которые могут привести к стрессу. В период аномальной геомагнитной активности полезно сократить любые физические и эмоциональные перегрузки, исключить прием алкоголя и ограничить жирную пищу, повышающую холестерин. Поскольку во время магнитной бури у водителей замедляется реакция, в дни наибольших геомагнитных флюктуаций им следует быть предельно осторожными, а в случаях выраженной метеозависимости лучше вообще не садиться за руль. Люди, страдающие заболеваниями сердечно-сосудистой системы, при получении уведомления о приближении магнитной бури должны быть готовы к незамедлительному использованию привычных лекарственных средств при первых признаках усугубления своего состояния.

Действие на организм различных стресс-факторов, наркотических, токсических веществ и алкоголя. Стрессом принято обозначать неспецифические реакции организма с обязательным вовлечением ЦНС и эндокринной системы в ответ на действие чрезвычайных раздражителей, эффект которых обладает большой силой и/или продолжительностью воздействия. В роли индукторов стрессового состояния могут выступать самые разные агенты, имеющие физическую, химическую и биологическую природу, например, механические и термические травмы, химические ожоги или тяжелые инфекции. К стрессу также способны приводить и многочисленные психогенные факторы, например, страх, утомление при продолжительных интеллектуальных нагрузках, резкое изменение жизненного уклада при переездах, разводе и т.д.

При несостоятельности процессов, обеспечивающих длительную адаптацию к сдвигам, спровоцированным тем или иным стрессорным агентом, возникает

разбалансировка между тормозными и активирующими процессами в ЦНС, что собственно и составляет патофизиологическую основу любых неврозов. Для спровоцированных стрессом неврозов типичны нарушения циркадных биоритмов, проявляемых в рассогласовании фаз «сон–бодрствование», что выражается в дневной сонливости и ночной бессоннице, повышенной утомляемости, снижении внимания, ухудшении памяти и когнитивных способностей. Из-за дисбаланса активирующих и тормозных процессов в ЦНС страдают и управляемые ими вегетативные центры, результатом чего является развитие разного рода вегетативных реакций и связанных с ними хронических заболеваний, например, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, артериальной гипертензии, ожирения с последующим присоединением сахарного диабета 2-го типа (СД2) и др.

Важно отметить, что стресс дезорганизует не только циркадианную ритмику, но и циклические процессы с более продолжительным периодом. Так, известно, что у женщин ассоциируемый со стрессом невроз может «гасить» менструальную функцию, провоцируя хроническую ановуляцию и даже аменорею (отсутствию месячных), что является одной из причин женского овуляторного бесплодия и раннего климакса. С последствиями стресса связывают и отклонения в мегаритмах (с периодом 1–10 лет), в частности нарушения в костном ремоделировании. Причиной расстройств в костном метаболизме является типичное для хронического стресса усиление глюкокортикоидной активности, стимулирующей остеокласты. При этом учащается запуск циклов костного ремоделирования (т.е. резко сокращаются их периоды) с преобладанием в них фазы костной резорбции, что приводит к развитию остеопороза. Аналогичные последствия для костей имеет длительный прием препаратов глюкокортикоидов, вызывающий развитие «стероидного остеопороза». Модель лекарственного «стероидного остеопороза» хорошо объясняет природу наблюдаемых при хроническом стрессе расстройств в биоритме костного ремоделирования, которые ассоциируется с прорезорбтивным эффектом избыточно образующихся глюкокортикоидов.

Психоактивные вещества, провоцирующие развитие токсикоманий и наркоманий, а также алкогольная зависимость, помимо ближайших субъективных позитивных эффектов, связанных с приемом очередной дозы стимулятора (эйфория, чувство удовольствия), сопровождаются возникновением патологических функциональных и морфологических изменений в ЦНС. Такие сдвиги прогрессируют по мере увеличения стажа вредной привычки и являются основой для формирования феноменов сначала психической, а затем и физической зависимости от психоактивного агента, проявляемой в виде абстинентного синдрома при отмене его приема. Большую значимость для таких нарушений имеет рассогласование синхронизированных биоритмов в метаболизме центральных нейромедиаторов (норадреналина, дофамина, серотонина, ацетилхолина, γ-аминомасляной кислоты — ГАМК) из-за дисбаланса между активирующими и тормозными процессами в ЦНС, который возникает под влиянием наркогенного фактора.

Проявлением разбалансировки циклических процессов в обмене нейромедиаторов являются нарушения мозговой активности по данным электроэнцефало-

граммы у лиц, страдающих наркотической зависимостью. Параллельно у таких субъектов наблюдаются отклонения ритмов работы сердца, мелатонинзависимой эпифизарной регуляции фаз сна и бодрствования, цирхоральной продукции гонадотропинов и др. В конечном счете последствием всех этих дизритмий при злоупотреблении наркогенными веществами становится потеря контроля над вегетативными центрами, осуществляющими контроль многочисленных органных функций. По этой причине спектр заболеваний, сопровождающих наркомании, токсикомании и хронический алкоголизм, охватывает практически все системы организма и становится причиной выраженного сокращения продолжительности жизни. К этому следует добавить, что длительное злоупотребление любыми нейротропными агентами и алкоголем ведет к глубокой деформации личности. Это проявляется в том, что у страдающего наркотической зависимостью лица смыслом существования, перекрывающим все остальные жизненные интересы, становится лишь получение (любыми путями) очередной порции регулярно потребляемого психоактивного вещества (или алкоголя).

5.5. ХРОНОМЕДИЦИНСКИЕ ПРИНЦИПЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Многочисленные клинические наблюдения показали, что десинхронозы могут провоцировать развитие целого ряда серьезных неврологических, соматических и обменно-эндокринных заболеваний. В то же время было установлено, что большое число первично возникающих болезней становится причиной последующего присоединения разнообразных десинхронозов, усугубляющих имеющиеся нарушения. Выраженная связь между десинхронозами и заболеваемостью, часто проявляемая в виде порочного круга, сделала необходимым использование хрономедицинских принципов в клинической практике, т.е. обосновала целесообразность выделения хрономедицины.

Хрономедицина — направление медицинской науки, которое акцентирует внимание на связи заболеваемости с отклонениями физиологических биоритмов и ставит целью повышение эффективности профилактических и терапевтических мероприятий при патологических состояниях, ассоциируемых с десинхронозами.

В структуре хрономедицины выделяют несколько разделов, решающих специализированные задачи с обязательным учетом механизмов, связанных с ритмогенной модуляцией (временны́м фактором управления) циклических процессов.

Хронофизиология и хронобиохимия — разделы хрономедицины, изучающие ритмогенную модуляцию (управление) физиологических и биохимических составляющих циклических процессов.

С использованием физиологических и биохимических методов исследуется влияние факторов, связанных со временем суток, сезонностью и другими ритмогенными детерминантами на показатели биоритмов.

Хронопатология — раздел хрономедицины, использующий клинические наблюдения и экспериментальные модели для изучения этиологии, патогенеза, клинических проявлений и исходов нарушений ритмических процессов в отдельных органах и в организме в целом.

С учетом специфики функционирования тех или иных органных систем или особенностей проявления патологических процессов выделяют *хронокардиологию*, *хронопсихиатрию*, *хроногастроэнтерологию*, *хроноонкологию* и др.

Хронопрофилактика — раздел хрономедицины, разрабатывающий подходы к предупреждению десинхронозов, вызываемых разными хронофакторами (дальними трансмеридиональными перемещениями, сменным графиком работы и др.).

В соответствии с хронопрофилактическими принципами целесообразно стремиться к составлению гибкого графика работы в тех случаях, когда это позволяют условия технологического процесса. Гибкий подход к организации начала и окончания рабочего дня направлен на увеличение времени, которое человек может отработать в удобные для него суточные интервалы. Тем самым решаются вопросы, связанные с улучшением условий существования, быта, воспитания детей и др. Аналогичные принципы, учитывающие физиологические биоритмы, используются при выработке рекомендаций, регламентирующих режимы сна-бодрствования, питания, а также объемы и виды допустимых физических нагрузок.

В круг задач хронопрофилактики входит также хронобиологический отбор кандидатов, пригодных для физического и интеллектуального труда в условиях повышенного риска десинхронозов (при сменной или вахтовой работе, полетах в космос и др.). Эти же лица должны проходить повторные обследования с целью их своевременного отстранения от профессиональной деятельности в случаях выявления у них признаков десинхроноза.

Хронодиагностика — раздел хрономедицины, изучающий зависимость нормативных показателей от фактора времени.

Необходимо делать поправку на то, что даже в условиях нормы отдельные показатели периодически могут выходить за пределы доверительных интервалов, что может быть связано с индивидуальными особенностями биоритмов или с кратковременным случайным воздействием внешних факторов, не оставляющих после себя стойких биоритмических нарушений. Знание природы таких явлений позволяет избежать гипердиагностики и назначения лекарственных средств в ситуациях, когда без них можно обойтись.

Однако хронодиагностика позволяет выявлять начинающиеся нарушения, когда при динамических измерениях того или иного показателя его колебания, оставаясь в пределах нормативных значений, меняют свою амплитуду, что является ранним признаком начинающегося десинхроноза. Очевидно, что в таких ситуациях

своевременное начало проведения тех или иных мероприятий, противодействующих прогрессированию десинхроноза, будет способствовать повышению их терапевтической (профилактической) эффективности.

Хронофармакология — раздел хрономедицины, использующий хронобиологические принципы, в соответствии с которыми изыскиваются способы, позволяющие потенцировать и пролонгировать позитивные и ослабить и сократить негативные эффекты лекарственных средств с учетом индивидуальных биоритмов организма и особенностей действия внешних ритмогенных детерминант.

В рамках хронофармакологии изучают особенности преобразования (метаболизма) лекарственных веществ в организме и колебания чувствительности воспринимающих структур с целью оптимизации терапевтических режимов, предусматривающих выполнение тех или иных лечебных процедур в период, когда они могут принести наибольшую пользу. Так, например, лицам, страдающим аллергией (и усиленной гистаминолиберацией) целесообразно рекомендовать прием H_1-антигистаминных препаратов на ночь, а не с утра. Это объясняется тем, что в ночное время усиливается активность парасимпатической системы, потенцирующей эффекты гистамина. Наоборот, к моменту пробуждения и в последующие несколько утренних часов доминирует симпатическая активность, противодействующая многим эффектам гистамина, в частности его бронхоспастическому действию. К тому же следует принять во внимание, что H_1-антигистаминные препараты в своем большинстве обусловливают снотворный эффект, что также определяет целесообразность их приема на ночь, а не в утреннее время.

Хронотерапия — раздел хрономедицины, предусматривающий оптимизацию терапевтических режимов с учетом хронофизиологических эффектов используемых средств и их зависимость от внутренних биоритмов, отражающих влияние внешних и внутренних ритмогенных факторов.

При проведении хронотерапии она может быть использована в виде *имитационного* (подражающего) или *превентивного* (предупреждающего) лечения.

Примером *имитационного* лечения является использование двухфазной заместительной гормональной терапии препаратами эстрогенов и прогестерона для купирования климактерических проявлений у женщин в постменопаузе. В данном случае имитируется фолликулярная и лютеиновая фазы нормального менструального цикла, для чего в первой половине цикла назначают монотерапию эстрогенами, а во второй — комбинацию эстрогенов с прогестероном. Имитационное лечение используется также при реализации программы экстракорпорального оплодотворения для преодоления бесплодия, когда выполняют стимуляцию яичников препаратами фолликулостимулирующего гормона (имитируется фолликулярная фаза цикла) с целью получения ооцитов.

К *превентивной* терапии можно отнести использование бисфосфонатов для предупреждения/ослабления развития остеопороза в условиях космического по-

лета, при длительной иммобилизации или необходимости длительного лечения глюкокортикоидами. Предотвращению последствий недостаточной инсоляции (в зимний период и особенно в регионах с полярной ночью) предназначена поддерживающая витаминотерапия с назначением витамина D. Заслуживает внимания, что превентивным целям могут служить не только само лечение, но и сопутствующие ему правила поведения, с которыми необходимо знакомить пациентов в обязательном порядке. Так, после инъекции инсулина больным сахарным диабетом рекомендуется ограничивать физические нагрузки для профилактики тяжелой гипогликемии (гипогликемической комы), которая может быть легко спровоцирована избыточным потреблением глюкозы интенсивно работающей инсулинзависимой мышечной тканью.

Изучение биоритмов имеет большое значение для определения адаптационных возможностей организма к воздействию внешних и внутренних болезнетворных факторов, для своевременной диагностики возникающих патологических изменений и правильного выбора необходимых терапевтических и профилактических мероприятий, а также для оценки эффективности проводимого лечения, прогноза течения заболевания и его исхода. Очевидно, что использование хрономедицинских принципов вооружает врача дополнительными диагностическими и терапевтическими ресурсами, что расширяет возможности оказания эффективной помощи пациентам, страдающим заболеваниями, ассоциированными с десинхронозами.

Резюме

Классификация биоритмов

Биоритмы — эволюционно закрепленное чередование каких-либо типовых изменений в течении физиологических процессов.

По уровню проявлений циклически повторяющихся феноменов биоритмы можно характеризовать так: молекулярный → субклеточный → клеточный → тканевой → органный → системный → организменный.

По длительности периода различают биоритмы *миллисекундные, околосекундные, околосуточные, околомесячные, сензонные, мегаритмы.*

Влияние биоритмов на отдельные физиологические процессы

Сезонные феномены — сезонные изменения хроноструктуры циркадного ритма; *суточные* (*циркадные*) *феномены* — суточные изменения состояния организма под влиянием циркадных ритмов; *феномены,* сопровождающие биоритмы с месячной периодичностью.

Ритмогенные детерминанты в регуляции биоритмов

Регулирующие детерминанты биоритмов в человеческом организме подразделяют на *внешние* (экзогенные воздействующие факторы) и *внутренние*, определяемые эволюционно запрограммированными особенностями функционирования управляющих структур.

Патофизиология десинхронозов

Десинхронозы — нарушения биоритмов организма, характеризующиеся изменением длительности периода, частоты, амплитуды, акрофазы, батифазы циклически повторяемого процесса и рассогласованием ранее синхронизированных биоритмов, управляемых внутренними или внешними ритмогенными детерминантами.

Различают *острый, скрытый, частичный, тотальный десинхроноз, асинхроноз.*

Причины отдельных десинхронозов: дальние авиаперелеты, пребывание в высоких (полярных) широтах; космические полеты; повторяющиеся нарушения цикла «сон–бодрствование» при сменной и ночной работе; влияние на биоритмы природных гелио- и геомагнитных факторов; действие на организм различных стресс-факторов, наркотических, токсических веществ и алкоголя.

Хрономедицинские принципы в клинической практике

Хрономедицина — направление медицинской науки, которое акцентирует внимание на связи заболеваемости с отклонениями физиологических биоритмов и ставит целью повышение эффективности профилактических и терапевтических мероприятий при патологических состояниях, ассоциируемых с десинхронозами.

В структуре хрономедицины выделяют: хронофизиологию, хронопатологию, хронопрофилактику, хронодиагностику, хронофармакологию, хронотерапию.

Вопросы и задачи для повторения

Классификация биоритмов

1. Понятие «биоритм»; характеристики циклического процесса, отражающие термины «акрофаза», «батифаза», «мезор», «период», «амплитуда и частота ритма».
2. Классификация биоритмов по длительности их периода. Приведите примеры циклических процессов с различной периодичностью.
3. Назовите фазы в цикле костного ремоделирования.
4. Назовите триггерный фактор для запуска очередного цикла костного ремоделирования.

Влияние биоритмов на отдельные физиологические процессы

1. Суть теории «хронона» (как эта гипотеза объясняет происхождение суточных биоритмов).

Ритмогенные детерминанты в регуляции биоритмов

1. Внешние ритмогенные детерминанты.

Патофизиология десинхронозов

1. Десинхроноз. Какие изменения показателей биоритмов их сопровождают?
2. Классификация десинхронозов по скорости их развития и выраженности обнаруживаемых нарушений.
3. Влияние на организм перемещения через часовые пояса и полярной ночи.

4. Влияние на организм космических полетов. Система, наименее адаптированная к невесомости.
5. Влияние на организм изменения гелио- и геомагнитной активности.
6. Негативные последствия для организма сменной и ночной работы.
7. Изменение биоритмов при действии различных стресс-факторов, наркотических, токсических веществ и алкоголя.

Хрономедицинские принципы в клинической практике

1. Хрономедицина, ее разделы.
2. Хронопрофилактика, примеры ее использования в клинической практике.
3. Хронодиагностика, примеры ее использования в клинической практике.
4. Особенности хронотерапии.
5. Примеры имитационной и превентивной хронотерапии при лечении заболеваний, ассоциированных с десинхронозами.

Задача 1

В клинику поступил больной А., 43 года, страдающий болями в костях и позвоночнике. Из анамнеза известно, что этот человек в течение последних 10 лет, проживая в Москве, работал вахтовым методом (в летний и зимний период) на нефтяных месторождениях Крайнего Севера.

При денситометрическом исследовании лучевых костей и позвоночника обнаружено выраженное снижение их минеральной плотности, на основании чего поставлен диагноз «системный остеопороз».

1. Какие изменения биоритмов могли послужить предрасполагающим фактором к развитию остеопороза у данного больного?
2. Какая может быть связь между нарушениями биоритмов и обнаруженными изменениями в костях в описанной клинической ситуации?
3. Какие мероприятия рекомендуется осуществлять для предупреждения нарушений в костной системе у лиц, работающих в полярных районах?
4. Какие заболевания (помимо остеопороза) могут стать последствием хронического стресса, спровоцированного десинхронозом при нарушении циркадного ритма?

Задача 2

В поликлинику обратился больной М., 40 лет, страдающий ИБС. Из анамнеза установлено, что у данного пациента интеллектуальная и физическая работоспособность оказывается наиболее эффективной (пиковой) в утренние часы, что позволяет отнести его к лицам с «утренним» типом пиковой работоспособности (условно – к «жаворонкам»).

1. В какое время суток у данного пациента возрастает риск инфаркта миокарда?
2. С какими хронобиологическими факторами связано возрастание риска инфаркта миокарда у больных ИБС?
3. Какие группы можно выделить в человеческой популяции по критерию пиковой работоспособности, определяемой временем суток?
4. В какое время суток у больных ИБС возрастает риск инфаркта миокарда с учетом индивидуальных особенностей пика суточной работоспособности?

Болезнетворное действие факторов внешней среды на организм человека

6

6.1. Общее понятие о патогенных факторах внешней среды 103
6.2. Повреждающее действие на организм физических патогенных факторов 105
6.2.1. Механические факторы 105
6.2.2. Термические факторы 108
6.2.3. Электрическая энергия 111
6.2.4. Ионизирующее излучение 113
6.2.5. Лучи солнечного спектра 118
6.2.6. Шум и ультразвук 121
6.2.7. Изменения барометрического давления 123
6.2.8. Факторы космического полета 126
6.3. Действие на организм химических патогенных факторов 129
6.4. Роль биологических патогенных факторов 132
6.5. Роль социальных патогенных факторов 136
Вопросы и задачи для повторения 140

6.1. ОБЩЕЕ ПОНЯТИЕ О ПАТОГЕННЫХ ФАКТОРАХ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

К *патогенным факторам внешней среды* относят любые внешние воздействия, которые порождают развитие патологических процессов, выводящих организм из состояния здоровья. По происхождению выделяют группы физических, химических, биологических и социальных болезнетворных факторов, каждая из которых включает достаточно много агентов, обладающих той или иной специфичностью действия (*табл. 6.1*).

Следует отметить, что различные патологические факторы нередко проявляют себя одновременно в составе комплексного воздействия внешней среды. Например, «метеорологический фактор», ассоциируемый с погодными условиями, включает комплексное воздействие температуры окружающего воздуха, его влажности, атмосферного давления, движения воздушных масс (ветра), солнечного излучения, ионизации. Значимость метеорологического фактора весьма актуальна для людей, особенно чувствительных к колебаниям погодных условий и обозначаемых как «*метеопаты*». Важно учитывать, что среди метеопатов большую долю составляют лица с сердечно-сосудистыми, костно-суставными, обменными и неврологическими заболеваниями, проявления которых могут заметно утяжеляться при изменениях погоды.

Патогенность того или иного воздействующего на организм внешнего агента обусловливается:

1. *Необычностью природы действующего агента*. Болезнетворными во всех случаях являются факторы, к которым эволюционно не было выработано специ-

Табл. 6.1. Болезнетворные факторы внешней среды

Группа факторов	Действующий агент
Физические	Механические повреждения Высокая и низкая температура Электрический ток Ионизирующее излучение Лучи солнечного спектра и излучения лазеров Шум и ультразвук Изменения барометрического давления Факторы космического полета (ускорения и связанные с ними перегрузки, невесомость)
Химические	Агрессивные агенты, вызывающие местные и общие повреждения (кислоты, щелочи, сильные окислители, соли тяжелых металлов, пестициды, боевые отравляющие вещества). Неадекватное применение лекарственных препаратов (ошибочное назначение или передозировка). Алкоголь и вещества, вызывающие развитие наркоманий и токсикоманий. Дефицит или избыточное поступление в организм витаминов, микроэлементов, белков, жиров, углеводов. Вещества, обусловливающие патологические ответные реакции из-за изменений реактивности организма (при аллергии, псевдоаллергии и ферментопатиях)
Биологические	*Макропатогены:* дикие и домашние животные, ядовитые рептилии, насекомые и растения, гельминты. *Микропатогены:* прионы, вирусы, бактерии, риккетсии и микоплазмы, простейшие, грибы
Социальные (чаще играют роль условий для реализации патогенных эффектов других факторов)	*Макросоциальные факторы:* общественный строй, войны, экологические кризисы, вызванные хозяйственной деятельностью, урбанизация. *Микросоциальные факторы:* неправильная организация труда, отдыха и питания, семейные, бытовые и производственные конфликты, опасные увлечения

фических защитно-приспособительных механизмов. Примером такого рода является состояние невесомости в условиях космического полета или попадание в организм ядов животных или растений, промышленных токсинов, крепких кислот, щелочей или окислителей.

2. *Избыточной силой действия агента*. Любой «фоновый» (постоянно присутствующий в естественных условиях) фактор, сила действия которого превосходит адаптивные (нейтрализующие и приспособительные) возможности организма, становится патогенным. Так, хорошо известно, что нормальный приток внешнего тепла поддерживает физиологический тепловой баланс и поэтому жизненно необходим. Однако избыточное поступление тепла может вызвать термический ожог или общее перегревание организма, ведущее к ряду тяжелых расстройств.

3. *Длительностью действия агента*. В тех случаях, когда организму первоначально удается адаптироваться к действию патогенного фактора, его продол-

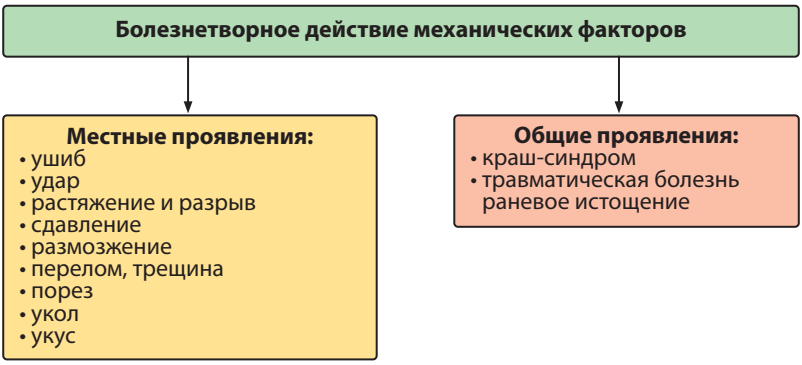


Рис. 6.1. Проявления повреждающего действия механических факторов

жающееся действие рано или поздно может сопровождаться срывом достигнутой компенсации из-за истощения защитно-компенсаторных механизмов. Так, хорошо известно, что длительное воздействие стрессовых нагрузок практически ни у кого не оставляет шансов для сохранения устойчивости в психоэмоциональной сфере.

4. *Недостаточностью действия агента*. Существует большое число внешних факторов, необходимых для поддержания жизни, к числу которых можно отнести, например, кислород во вдыхаемом воздухе или содержащиеся в пище питательные вещества, витамины и микроэлементы. При их недостаточности, проявляемой, в частности, в виде гипоксии или авитаминоза, будут неизбежно создаваться условия для развития патологии, связанной с дефицитом факторов, необходимых для сохранения нормального гомеостаза.

Необходимо помнить, что выраженность патогенного эффекта внешних болезнетворных факторов зависит также от реактивности и резистентности организма, которые определяют его способность к поддержанию нормального гомеостаза в неблагоприятных условиях. Следует учитывать, что при патологических изменениях реактивности вполне физиологические («безобидные») факторы могут становиться патогенными (*табл. 6.1*).

В качестве примера такого рода могут служить непереносимость отдельных пищевых продуктов у лиц, страдающих врожденными ферментопатиями (галактоземия, целиакия и др.), или аллергические реакции на самые разные субстанции, не вызывающие ответной реакции у подавляющего большинства людей.

6.2. ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ ФИЗИЧЕСКИХ ПАТОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

На организм человека наиболее часто болезнетворное воздействие оказывают физические факторы (см. *табл. 6.1*).

6.2.1. Механические факторы

Механические факторы могут оказывать как местное, так и общее повреждающее действие на организм (*рис. 6.1*).

Местные проявления при механических повреждениях

Ушиб (*contusio*) — ударные повреждения мягких тканей без видимых нарушений их целостности, обычно сопровождаемые образованием поверхностно расположенной гематомы.

Удар (*shock*) — ударные повреждения тканей с нарушением их целостности, возникающие при столкновении движущихся твердых тел или взаимодействии твердого тела с жидкостью или газом (действие взрыва).

Растяжение (*distorsia*) — увеличение длины волокон связок, сухожилий, мышц и других тканей под влиянием механической силы. В случаях слишком высоких растягивающих нагрузок, оказываемых на какие-либо структуры, возможен их *разрыв*. При длительных растяжениях подвергаемые такому воздействию ткани атрофируются и их функция нарушается. Так, постоянное увеличение в объеме мочевого пузыря при затрудненном мочеиспускании (например, из-за инфравезикальной обструкции, вызванной аденомой простаты) приводит к прогрессирующей атрофии его стенок и ослаблению сократительной способности.

Сдавление (*compressio*) — повреждение тканей и органов при их механическом сжатии. Мягкие ткани обладают значительно большей чувствительностью к сжатию. По этой причине у лежачих больных в случаях их длительного пребывания в одной и той же позе могут образовываться пролежни — локальные некрозы мягких тканей в участках, испытывающих нагрузку, создаваемую массой собственного тела. Растущие опухоли, оказывающие компрессию на окружающие ткани, также могут вызывать их некротические или атрофические изменения.

Размозжение (*conquassatio*) — обширное разрушение тканей под действием грубой механической силы с видимой деструкцией поврежденных участков тела или внутренних органов и с частой сопутствующей симптоматикой травматического шока.

Перелом (*fractura*) — механическое повреждение кости с полным нарушением ее целостности (закрытый, открытый, вколоченный, компрессионный, оскольчатый переломы).

Перечисленные местные проявления механических повреждений могут иметь разную выраженность, что зависит от силы и продолжительности действия механического фактора, площади соприкосновения с травмирующим агентом и прочности биологических тканей. Заслуживает внимания, что с возрастом прочность и эластичность тканей уменьшаются. В связи с этим у пожилых людей чаще возникают растяжения, разрывы и переломы. Результат действия механической энергии усугубляется при воспалении и выраженном кальцинозе, которые снижают прочность и эластичность тканей и увеличивают опасность их разрыва даже при минимальных нагрузках.

Общие проявления при механических повреждениях. При механических повреждениях тканей и органов всегда наблюдают боли, которые усиливаются при движениях поврежденных частей тела и из-за этого ограничивают подвижность организма. Разрывы сосудов приводят к кровоизлияниям в ткани и полости, причем при значительной кровопотере возможно появление признаков гиповолемического шока. Еще одним осложнением при обширных механических травмах яв-

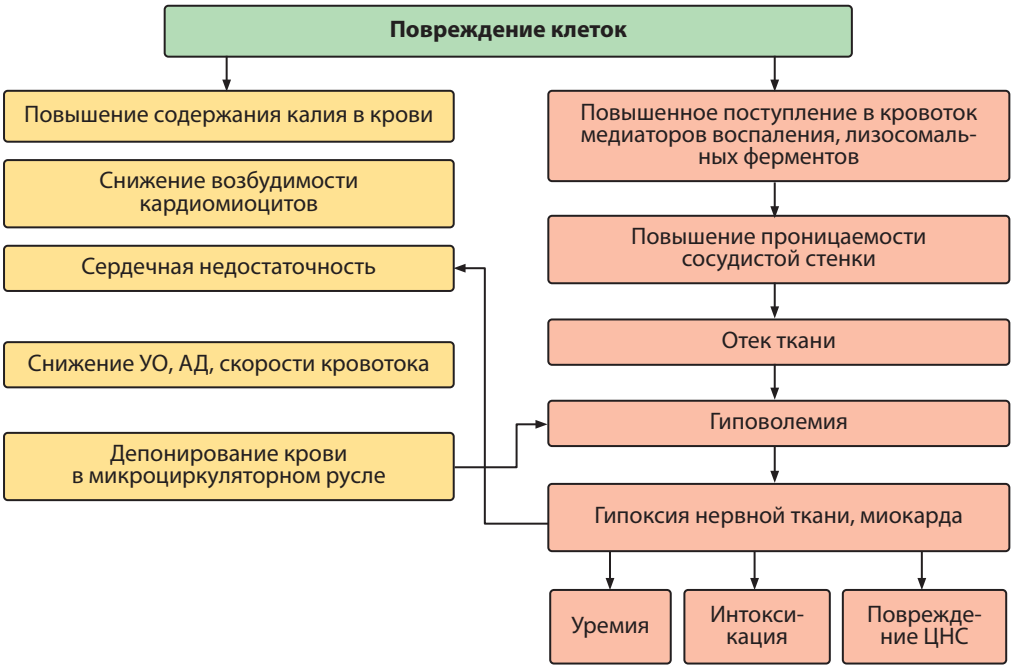


Рис. 6.2. Патогенез синдрома длительного раздавливания

ляется токсемия, которая ассоциируется с распадом поврежденных тканей и воспалением, а также с накоплением продуктов жизнедеятельности микроорганизмов в случаях присоединения гнойного процесса. Все эти осложнения не только усугубляют местные проявления механической травмы, но и определяют характер общих (системных) нарушений в травмированном организме.

Синдром длительного раздавливания (*краш-синдром*) — состояние, характеризующееся шоковой симптоматикой, прогрессирующей почечной недостаточностью с явлениями олиго- и анурии, развитием отеков, гиповолемии, сердечно-сосудистой недостаточности и нарастающей общей интоксикацией организма (*рис. 6.2*). Причиной краш-синдрома является длительное сдавливание тела человека, попавшего в завалы при землетрясениях, техногенных катастрофах (в шахтах), взрывах бомб и т.п.

Травматическая болезнь — нарушение жизнедеятельности в периоде после полученной травмы до момента выздоровления или гибели, сопровождающееся динамическими расстройствами деятельности органов и систем (общего и регионального кровообращения, дыхания, выделения, метаболических процессов). Для травматической болезни характерно присоединение септикотоксемии, а также развитие более поздних осложнений в виде стойких нарушений регуляторных и исполнительных систем (астенизации, невроза, сосудистой дистонии) после завершения периода первичных реакций.

Раневое истощение организма может осложнять течение травматической болезни в случаях обширных ран, сопровождающихся их нагноением. Интоксикация организма продуктами распада поврежденных тканей и жизнедеятельности

микроорганизмов, а также последствия длительного течения острой фазы с типичными для нее изменениями профиля цитокинов ведут к системным дистрофическим процессам (особенно в печени). Одновременно нарушаются функции иммунной системы и ЖКТ, происходит массивная потеря белка с гнойным экссудатом, что усугубляет инфекционный процесс и потенцирует истощение, которые в тяжелых случаях приводят к летальному исходу на фоне кахексии.

6.2.2. Термические факторы

Действие низких температур может вызывать последствия, проявляющиеся местно отморожениями или, на уровне всего организма, в виде общего охлаждения и простуды (*рис. 6.3*).

Отморожения возникают на ограниченных участках тела при действии на них низких температур. Повышенная влажность (сырость) и воздействие ветра на открытые участки тела ускоряют развитие холодовой травмы. Патогенез отморожений связан с образованием в жидких средах микрокристаллов льда, которые разрушают клеточные мембраны и органеллы и ведут к гибели клетки. Повреждению в области воздействия низкой температуры способствуют также спазм сосудов и повышение вязкости крови, которые существенно ухудшают местный кровоток, провоцируя развитие выраженной ишемии. При этом резко падает активность обменных процессов, обеспечивающих жизнеспособность клеток. По этой причине гибель тканей может наступать даже при температуре от +5 °С до +8 °С, т.е. тогда, когда внутриклеточная кристаллизация воды еще не наступает.

Общее охлаждение (*гипотермия*) возникает при недостаточном притоке тепла извне. У лишенного одежды человека это состояние может развиться, когда температура окружающего воздуха на 10–15 °С ниже температуры тела. Холодовой наркоз проявляет себя при снижении температуры ядра тела до 31–35 °С, а смерть наступает обычно при температуре тела менее 17–20 °С.

В развитии гипотермии выделяют две стадии — *компенсации* и *декомпенсации*. В стадии компенсации реакции направлены на ограничение теплоотдачи: рефлекторно происходит спазм сосудов кожи, уменьшается потоотделение, замедляется дыхание. Параллельно включаются механизмы теплопродукции: возникает мы-

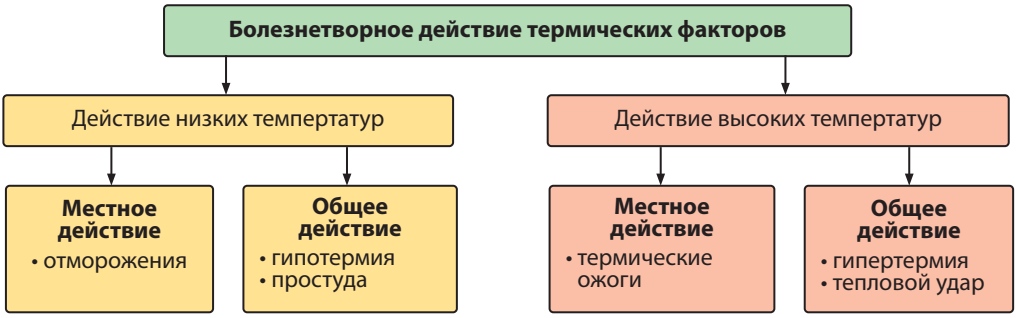


Рис. 6.3. Проявления повреждающего действия термических факторов

шечная дрожь (сопровождаемая чувством озноба), активируются процессы гликогенолиза в печени и мышцах, усиливается обмен веществ. Однако в условиях длительного или интенсивного воздействия холода наступает перенапряжение и истощение механизмов терморегуляции, сопровождаемое гипотермией. При снижении температуры тела отмечается торможение обменных процессов и потребления кислорода, а также угнетение жизненно важных функций. Смерть наступает от паралича дыхательного центра.

Простуда — это следствие относительно непродолжительного общего охлаждения организма или его отдельных участков, особенно нижних конечностей и поясницы. Пусковым механизмом простуды служат сосудодвигательные реакции, проявляемые в первоначальном спазме сосудов, переходящем в их паралитическое расширение. При этом повышается проницаемость сосудистых барьеров слизистых оболочек для микробов, в воздухоносных путях снижается активность мерцательного эпителия, ослабляется образование защитной слизи. Такие изменения снижают резистентность организма к различным инфекционным агентам, особенно передающимся воздушно-капельным путем. Кроме того, простудный фактор способствует возрастанию частоты аллергических и аутоиммунных (с вовлечением почек, сердца, суставов) заболеваний, поскольку при локальном охлаждении возможна модификация тканевых антигенов, провоцирующая развитие аутоиммунных реакций.

Действие высоких температур. Усиленный приток внешнего тепла может вызывать ожоги, ожоговую болезнь и перегревание организма.

Термические ожоги — это результат действия открытого пламени, горячих жидкостей и пара, разогретых твердых тел, обусловливающих прогревание тканей до 45–50 °С и более. Патогенез ожогового повреждения связан с коагуляцией белков, приводящих в месте действия термического агента к гибели клеток и некрозу тканей, сопровождаемому развитием воспалительной реакции в прилегающих участках. Клиническая картина ожогов определяется площадью и глубиной термического повреждения тканей, длительностью и локализацией действия термического агента, особенностями иннервации и кровоснабжения повреждаемых участков, а также состоянием регуляторных и исполнительных систем организма. При восстановлении дефектов, спровоцированных обширными и глубокими ожогами, возможно образование грубых келлоидных рубцов, которые могут ограничивать подвижность суставов в случаях их локализации в области сгибательных поверхностей. Вызванные ожогами косметические дефекты нередко становятся причиной страдания пациентов (в особенности молодых женщин), которые ведут к развитию неврозов и связанных с ними заболеваний.

Ожоговая болезнь развивается при обширных (более 10–15% поверхности тела) и глубоких ожогах. В течении ожоговой болезни выделяют четыре последовательных периода: ожоговый шок, общую токсемию, септикотоксемию и реконвалесценцию (восстановление). Гибель организма может наступить в любом периоде ожоговой болезни, но чаще всего она происходит во время стадии ожогового шока.

Ожоговый шок протекает в две стадии, при которых сначала происходит активация симпатической системы с максимальным напряжением регуляторных и ис-

полнительных систем (эректильная фаза), сменяющаяся их угнетением из-за истощения защитно-компенсаторных возможностей (торпидная фаза).

Общая токсемия является следствием аутоинтоксикации продуктами распада тканей, интенсивно образующихся в месте ожога (денатурированный белок, полипептиды, биогенные амины и др.). Ситуацию усугубляет вызванная термическим фактором модификация аутоантигенов, провоцирующая присоединение цитотоксических аутоиммунных реакций.

Септикотоксемия характеризуется развитием гнойно-воспалительных процессов, сопровождаемых накоплением продуктов жизнедеятельности микроорганизмов и их негативным воздействием на разные органные системы. При прогрессировании этих процессов нарастают дистрофические процессы как в первично поврежденных участках, так во многих органах и тканях, вторично вовлеченных в патологический процесс. В далеко зашедших случаях возможно развитие истощения, которое является следствием необратимых структурных и функциональных изменений на различных уровнях организма, подвергшегося сильной ожоговой травме.

Реконвалесценция обеспечивается в случаях достаточности защитно-компенсаторных и репаративных механизмов, позволяющих преодолеть последствия ожогового шока и сопровождающей его токсемии и в конечном счете обеспечить закрытие ожогового дефекта, восстановив целостность покровов в участках, подвергшихся термическому воздействию.

Перегревание (*экзогенная гипертермия*) — повышение температуры тела из-за накопления тепла при действии высокой температуры окружающей среды. Перегреванию способствует ограничение физиологических механизмов теплоотдачи. Так, высокая влажность воздуха и влагонепроницаемая одежда препятствуют отдаче тепла за счет испарения пота, что может привести к перегреванию уже при 33–34 °С. Перегревание потенцирует интенсивная физическая работа, сопровождаемая выработкой большого количества эндогенного тепла. Утяжелению гипертермии способствуют также дефицит воды в организме и недостаточное восполнение ее потерь при возросшем потоотделении.

Следует принять во внимание, что экзогенная гипертермия всегда переносится гораздо тяжелее лицами с исходным наличием эндогенной гипертермии (например, при тиреотоксикозе) или при лихорадке, сопровождающей различные инфекционные заболевания. Это объясняется тем, что у таких пациентов механизмы теплоотдачи уже и так работают в форсированном режиме, что ограничивает их возможность препятствовать разогреву организма при возрастающем притоке внешнего тепла.

В своем проявлении экзогенная гипертермия сначала сопровождается резким учащением дыхания, способствующим отведению тепла с выдыхаемым воздухом, активацией кровообращения в кожных покровах, усиливающим конвективный теплообмен, и возрастанием потоотделения, обеспечивающим интенсивную теплоотдачу за счет испарения. При этом отмечается возбуждение ЦНС, учащаются сердечные сокращения, повышается артериальное давление. Однако продолжающийся избыточный приток экзогенного тепла приводит к перенапряжению и ис-

тощению механизмов терморегуляции, что крайне негативно отражается на функциях ЦНС. Клинически это проявляется в угнетении дыхания и кровообращения и вторичных нарушениях во всех тканях и органах вследствие нарастающей гипоксии. Из-за потери воды при усиленном потоотделении происходит сгущение крови, нарушается электролитный баланс, происходит гемолиз эритроцитов. В конечном счете при продолжительном перегревании наступает смерть от остановки дыхания или работы сердца.

Тепловой удар представляет собой острое перегревание организма с быстрым повышением температуры тела и развитием резко выраженных расстройств ЦНС (потеря сознания, судороги, центрогенная рвота, нарушение дыхания). Причины и механизмы развития теплового удара те же, что и при экзогенной гипертермии. Разница между этими состояниями состоит в том, что фаза декомпенсации при тепловом ударе наступает гораздо быстрее из-за более активного притока экзогенного тепла и очень быстрого истощения механизмов терморегуляции. Для теплового удара характерно резкое возрастание токсических продуктов, среди которых главную роль играет аммиак. Увеличению концентрации аммиака в ситуации теплового удара способствуют усиленный распад белков и торможение трансформации аммиака в мочевину в печени. Кроме того, в условиях повышенной температуры возрастает токсичность самих молекул аммиака. Помимо аммиачной аутоинтоксикации при перегревании наблюдается активация перекисного окисления липидов с образованием липидных перекисей и продуктов их вторичного превращения (альдегидов, кетонов, эпоксидов). Накапливаемые многочисленные токсические субстанции могут выступать в роли церебротоксинов, которые вызывают глубокое угнетение функций ЦНС.

6.2.3. Электрическая энергия

Механизмы повреждающего действия электрического тока. Поражающее действие электрическим током может наблюдаться при пользовании техническими средствами или (редко) в результате влияния природных факторов, в частности при ударе молнии. В основе патологических реакций организма при электротравме лежат физические и химические изменения в тканях на пути прохождения тока, которые являются следствием перехода электрической энергии в тепловую, химическую и механическую. При этом электроток оказывает на организм как местное, так и общее (системное) патогенное действие.

Электротермическое действие тока проявляет себя в основном *местно*. Так, в участке «входных ворот» для тока на коже возникают «знаки тока» — участки коагуляции эпидермиса округлой или овальной формы, серовато-белого цвета, твердой консистенции, окаймленные валикообразным возвышением. «Знаки тока» появляются на коже, если температура в точке прохождения тока не превышала 120 °С. При более высокой температуре в точке прохождения тока могут возникать ожоги кожи всех степеней. При воздействии пламени вольтовой дуги или электрических высоковольтных разрядов может происходить обугливание кожных покровов с захватом нижележащих структур и расплавлением костной ткани с образованием в ней пустот («жемчужных бус»). Такие пустоты в костях образу-

ются из-за превращения в пар содержащихся в них жидкостей под влиянием высокой температуры.

Системное действие тока состоит в том, что его прохождение через биологические среды меняет пространственную ориентировку заряженных частиц и усиливает их движение. При этом одновременно происходит поляризация клеточных мембран и изменяется их потенциал. Смещение ионов (электролиз) и изменение их концентрации генерируют потенциалы повреждения. Последствием таких изменений становится патологическое раздражение возбудимых структур, в частности нервных и мышечных волокон. Это приводит к возникновению тонических судорог скелетных и гладких мышц, которые могут сопровождаться спазмом голосовых связок и дыхательных мышц (с затруднением дыхания), непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией и даже отрывным переломом или вывихом конечностей. Прекращение работы дыхательного и сосудодвигательного центров при непосредственном воздействии на них электротока обусловливается стойкой деполяризацией мембран клеток этих структур. Заслуживает внимания то, что остановка дыхания может быть вызвана не только непосредственным поражением электротоком дыхательного центра, но и нарушением его кровоснабжения (при спазме позвоночных артерий), а также ларингоспазмом или спастическим сокращением дыхательных мышц. Аналогичным образом остановка работы сердца при электротравме происходит не только в результате прямого повреждения сосудодвигательного центра, но и вследствие фибрилляции желудочков, спазма коронарных артерий или резкого повышения тонуса блуждающего нерва.

Факторы, влияющие на выраженность электротравмы. Выраженность электротравмы определяется *физическими параметрами тока* (переменный или постоянный), его силой и напряжением, частотой (у переменного тока), путем и продолжительностью прохождения через тело, сопротивлением тканей и состоянием общей реактивности. При одних и тех же силе и направлении прохождения переменный ток оказывается опаснее постоянного. Переменный ток 50 Гц силой 12–25 мА провоцирует судороги, опасность которых состоит в невозможности разжатия пальцев, удерживающих токопроводящий проводник («приковывающее» действие электротока). Ток напряжением до 40 В смертельных поражений не вызывает, но при увеличении силы и напряжения тока его повреждающее действие возрастает и, например, при 30 тысячах вольт сопровождается 100% летальностью. Частота переменного тока в 50–60 Гц ассоциируется с опасностью развития фибрилляции желудочков, тогда как при его сверхвысоких частотах (1 МГц и выше) в участке воздействия отмечается в основном тепловой эффект, что используется в лечебной практике для местного прогревания тканей с целью активации в них кровотока и обменных процессов.

Последствия элетротравмы, помимо характеристик самого воздействующего тока, во многом зависят от *электрического сопротивления тканей и продолжительности их контакта с источником тока*. Наибольшим электрическим сопротивлением обладает наружный эпидермальный слой кожи (до 2 млн Ом). Однако сопротивление кожи электрическому току значительно снижается при ее увлажнении (в условиях нахождения в водной среде или из-за усиленного потоотделе-

ния). При увеличении времени воздействия электрического тока его патогенный эффект возрастает. Так, если действие тока напряжением 1000 В в течение 0,02 с не сопровождается выраженными нарушениями, то при экспозиции в 1 с оно неизбежно приводит к летальному исходу.

Большую значимость для проявления патогенного действия электрического тока имеет *направление его прохождения*.

Важно знать

Крайне опасно воздействие проходящего тока на сердце, вызывающее его фибрилляцию, а при прохождении тока по трансбульбарной петле (при его воздействии на головной мозг) вероятен паралич дыхательного и сосудодвигательного центров.

Степень патогенного влияния электротока, с одной стороны, в значительной степени зависит от *состояния реактивности организма*. Утомление, легкое и умеренное алкогольное опьянение, гипоксия, перегревание, эндокринопатии (тиреотоксикоз и др.), сердечно-сосудистая патология усиливают повреждающее действие тока. С другой стороны, патогенный эффект электротравмы в определенной мере ослабляется при эмоциональном напряжении, вызванном ожиданием действия тока, при наркозе и тяжелом (близком к наркозу) опьянении.

6.2.4. Ионизирующее излучение

Природа и источники ионизирующего излучения. Ионизирующая радиация представляет собой волновые и корпускулярные потоки высоких энергий, которые, проникая в облучаемую среду, вызывают ионизацию, т.е. приводят молекулы и атомы в возбужденное состояние и превращают их в электрически заряженные ионы. К ионизирующему облучению относят электромагнитные излучения (рентгеновские и γ-лучи), корпускулярные частицы (ядра гелия — α-лучи, электроны — β-лучи, протоны, нейтроны, дейтроны, π-мезоны).

Различают *естественные* и *искусственные* источники радиации. В качестве естественных источников радиации выступает космическое излучение (особенно значимое в высокогорье, полярных широтах и в областях периодически образуемых «озоновых дыр») и радиоизотопы земли и океанов. К искусственным источникам радиации относят медицинские излучающие устройства (рентгенодиагностические аппараты, кобальтовые пушки для проведения γ-терапии), радиоактивные фармацевтические препараты (содержат нестабильный изотоп, например ^{131}I, используемый либо в диагностических целях, либо для угнетения тканей, абсорбировавших изотоп), атомные энергетические станции и исследовательские реакторные установки.

Факторы, определяющие выраженность радиационной травмы

1. *Вид излучения*. Наибольшей ионизирующей способностью обладают α-лучи, которые имеют длину пробега в биологических тканях несколько миллиметров. Наименьшим этот показатель является у γ-лучей, которые обладают наибольшей проникающей способностью.

2. *Поглощенная доза* — энергия ионизирующего излучения, полученная объектом за все время облучения или при экспозиции в течение определенного срока и измеряемая в греях (Гр) или в Гр за выбранную единицу времени. Поглощенная доза радиации в течение того или иного времени (Гр/сут, Гр/ч, Гр/с и т.п.) характеризует мощность воздействующего источника облучения. Доза, учитывающая эффекты, возникающие при действии различных видов излучений на биологические объекты, называется *эквивалентной дозой*, которая измеряется в зивертах (Зв). При равной поглощенной дозе α-излучение в 10–20 раз более опасно, чем β- или γ-излучение. Поскольку эффекты одной и той же поглощенной дозы на разные ткани оказываются неодинаковыми, используют также понятие *эффективная эквивалентная доза,* которая предусматривает умножение величины поглощенной дозы на коэффициент радиочувствительности, который равен, например, для костной ткани — 0,03, костного мозга — 0,12, семенников — 0,25.

3. *Кратность и длительность излучения*. Облучение может быть однократным, дробным или длительным. При одной и той же поглощенной дозе ее повреждающее действие оказывается более выраженным при одномоментном, относительно коротком облучении в сравнении с дробной или более длительной экспозицией.

4. *Масштаб и направленность облучения*. Общее облучение, охватывающее весь организм, оказывается значительно опаснее, чем местное. Так, при выполняемой на ограниченном участке лучевой терапии могут быть использованы такие дозы радиации, которые были бы абсолютно смертельны при общем облучении. При попадании радионуклидов в организм происходит поражение тех органов, в которых они накапливаются, например, при поступлении ^{131}I повреждается щитовидная железа, а при попадании ^{90}Sr — кости.

5. *Состояние организма в момент облучения*. Более чувствительны к радиации дети и старики. У детей это связано с более активным течением процессов клеточного деления, которые особенно чувствительны к повреждающему действию ионизирующего облучения, а у старых людей — с ослаблением репаративных процессов, обеспечивающих ослабление воздействия радиации на различные метаболические процессы. Повреждающее действие радиации усиливается при увеличении активности окислительных процессов, что может отмечаться при повышении температуры тела (при лихорадке, экзогенной и эндогенной гипертермии) или в условиях гипероксии («кислородный эффект», потенцирующий радиационную травму). Гипотермия и гипоксия ослабляют эффект радиационного воздействия.

Механизмы действия ионизирующего излучения на молекулярном и клеточном уровне. Первичное действие ионизирующей радиации на уровне молекул и атомов состоит в возбуждении и ионизации молекул органических и неорганических соединений, воды и растворенных в ней субстанций. Поглощенная молекулами энергия обусловливает разрыв химических связей с генерацией свободных радикалов, обладающих высокой химической активностью. Поскольку до 75% лучевой энергии поглощается молекулами воды, особенно активно образуются продукты ее радиолиза ($OH^{\cdot}$, $H^{\cdot}$), и возникают такие активные форм кислорода как супероксидный радикал, гидропероксидный радикал, атомарный кислород и перок-

сид водорода. Усиливается процесс перекисного окисления липидов и появляются свободные радикалы жирных кислот. Быстро синтезируются так называемые «первичные радиотоксины» — гидропероксиды и пероксиды, хиноны и семихиноны, липидные радиотоксины. В результате взаимодействия продуктов радиолиза воды и первичных радиотоксинов с внутриклеточными субстанциями образуются «вторичные радиотоксины» — фенолы и полифенолы, альдегиды, аномальные белки и полипептиды, биогенные амины. Под влиянием радиотоксинов угнетается синтез нуклеиновых кислот, повреждаются внутриклеточные и цитоплазматические мембраны, повышается их проницаемость, изменяется структура внутриклеточных белков, нарушается работа ферментов. В клетках нарастает энергодефицит, приводящий к гипергидратации, ацидозу и аутолизу.

Считается, что радиочувствительность ядра примерно в 100 раз выше, чем цитоплазмы, а главной ядерной мишенью служит ДНК. Под влиянием радиации в молекуле ДНК могут повреждаться пуриновые и пиримидиновые основания, происходить одно- и двухнитевые разрывы, а также поперечные сшивки отсеченных фрагментов. Для противодействия этим процессам клетка использует различные ферменты (эндо- и экзонуклеазы, полимеразы и лигазы), обеспечивающие репарацию поврежденной ДНК. Тем не менее репаративные процессы не всегда оказываются успешными, т.е. могут быть неполными или ошибочными, что влечет за собой:

- гибель клетки в момент деления (митотическая гибель);
- задержку митоза и прекращение деления (торможение или полная остановка пролиферативной активности);
- подавление синтеза РНК и ДНК, сопровождаемое нарушениями многочисленных функций клетки;
- синтез аномальных и антигенно чужеродных белков, создающий условия для запуска аутоиммунных реакций;
- мутации в соматических и половых клетках, которые способствуют, соответственно, опухолевой трансформации или обусловливают аномальный эмбриогенез у потомства.

Выраженность радиационного повреждения зависит от фазы клеточного цикла. Более чувствительными к ионизирующему излучению оказываются клетки, которые находятся в состоянии митоза или мейоза (правило Бергонье—Трибондо). Также установлено, что радиочувствительность выше у менее дифференцированных и активно делящихся клеток. Исключением являются только высокодифференцированные зрелые лимфоциты, для которых характерна интерфазная (вне митоза) гибель при облучении. Существует взгляд, что радиация провоцирует в зрелых лимфоцитах преждевременное срабатывание механизмов апоптоза.

С учетом правила Бергонье—Трибондо все клетки, ткани и органы можно разделить на радиочувствительные и радиорезистентные.

Радиочувствительными являются центральные и периферические органы иммунной системы (тимус, селезенка, лимфатические узлы и др.), красный костный мозг, яичники и тестикулы, базальные клетки эпителия кожи и слизистых оболочек, клетки эндотелия и эмбриональные клетки.

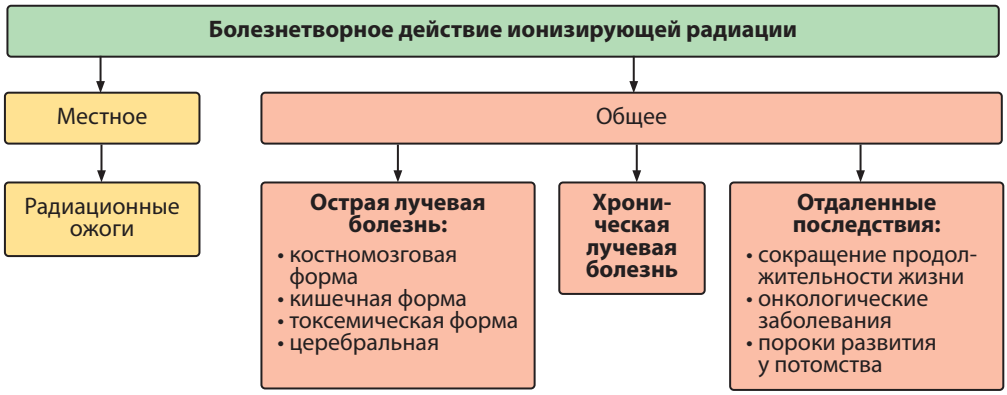


Рис. 6.4. Проявления повреждающего действия ионизирующего излучения

Радиорезистентными считаются кости, хрящи, связки, мышцы, печень, почки и высокодифференцированные клетки ЦНС.

Действие ионизирующего излучения на организм. *Местное действие ионизирующей радиации*, в зависимости от поглощенной дозы, может проявляться от эритемы до тяжелых лучевых ожогов, причем при облучении дозами более 20 Гр погибает не только кожа, но и нижерасположенные структуры — подкожная клетчатка, мышцы и даже кости.

При общем (внешнем равномерном) облучении в дозе 1–10 Гр возникает типичная (костномозговая) форма острой лучевой болезни. В диапазоне доз 10–20 Гр развивается кишечная, 20–80 Гр — токсемическая и свыше 80 Гр — церебральная форма лучевой болезни (*рис. 6.4*).

Костномозговая форма острой лучевой болезни. В течении костномозговой формы острой лучевой болезни выделяют четыре периода: 1-й — первичных реакций; 2-й — латентный (мнимого благополучия); 3-й — разгара болезни; 4-й — исхода.

ПЕРИОД 1. Продолжается от нескольких часов до 3–4 сут. В это время отмечаются повышенная возбудимость, слабость, головная боль, лабильность вегетативных функций (нестабильность артериального давления и пульса), нейтрофильный лейкоцитоз, лимфоцитопения и эозинопения, диспептические нарушения (тошнота, рвота, диарея, горечь во рту). При полученной дозе 8–10 Гр может наблюдаться шокоподобное состояние с кратковременной потерей сознания и падением артериального давления, подъемом температуры.

ПЕРИОД 2. Длится от 10–15 дней до 4–5 нед. в зависимости от полученной дозы облучения. Из-за включения защитно-компенсаторных процессов в это время самочувствие больных становится удовлетворительным. Однако при лабораторных исследованиях начинают выявляться признаки прогрессирующего снижения сначала лейкоцитов, затем тромбоцитов и позднее всего эритроцитов.

ПЕРИОД 3. Характеризуется развитием различных инфекционно-воспалительных осложнений (стоматит, ангина, пневмония, язвенно-некротические процессы в ЖКТ и др.), которые сопровождаются аутоинтоксикацией, кровотечениями, признаками дистрофии миокарда. В крови обнаруживается панцитопения — дефи-

цит всех типов клеток крови. Продолжительность фазы выраженных клинических проявлений обычно составляет от нескольких дней до 2–3 нед., причем у больных, получивших дозу радиации свыше 2,5 Гр, без проведения лечебных мероприятий возможен летальный исход.

ПЕРИОД 4. Четвертый период (фаза восстановления в случаях благоприятного исхода) продолжается от 3–6 мес. до 1–3 лет и характеризуется медленным ослаблением и исчезновением имевшейся патологической симптоматики.

Кишечная форма острой лучевой болезни сопровождается тяжелыми расстройствами функции ЖКТ. К основным ее признакам относятся тошнота, рвота, кровавый понос, паралитическая непроходимость кишечника, вздутие живота. Развиваются геморрагии и септическое состояние на фоне выраженной лейкопении с почти полным отсутствием лимфоцитов. Смерть чаще наступает на 7–10-е сутки из-за дегидратации (с массированной потерей электролитов и белка) и инфекционно-токсического шока, вызванного токсическими веществами, которые образуются при распаде собственных тканей или являются продуктами жизнедеятельности микробов.

Токсемическая форма острой лучевой болезни характеризуется серьезными гемодинамическими расстройствами, прогрессирующей сердечной недостаточностью, кровоизлияниями, тяжелой интоксикацией, менингеальными симптомами, обусловленными отеком мозга. Наблюдается олигурия и гиперазотемия вследствие нарушения выделительной функции почек. Смерть наступает на 4–7-е сутки.

Церебральная форма острой лучевой болезни отличается тяжелыми и необратимыми изменениями в ЦНС, сопровождаемыми гибелью клеток коры головного мозга и нейронов ядер гипоталамуса. Клинически при этом наблюдается судорожно-паралитический синдром, расстройства регуляции высшей нервной деятельности, терморегуляции, кровообращения и дыхания. Смерть наступает через 1–3 дня после облучения, причем при действии очень больших доз (150–200 Гр и более) смертельный исход может наблюдаться в ходе самого облучения или через несколько минут после воздействия.

Хроническая лучевая болезнь развивается после длительных или неоднократных облучений малыми дозами радиации. Такая ситуация может возникать при проживании в местах с повышенным радиационным фоном: например на территории, где произошло радиационное загрязнение среды после аварии на АЭС. Число случаев хронической лучевой болезни повышено и у лиц, профессионально связанных с ионизирующим облучением в случаях недостаточного соблюдения ими правил техники безопасности. Заболевание отличается длительным волнообразным течением, сроки возникновения которого и выраженность наблюдаемых при нем изменений определяются характером радиационного воздействия и суммарной накопленной дозой облучения.

По тяжести клинических проявлений различают *три степени хронической лучевой болезни:*

I (легкая) — проявляется нерезкими нарушениями регуляции сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем с умеренной и нестойкой лейкопенией и тромбоцитопенией в крови;

II (средняя) — характеризуется той же симптоматикой с более выраженным астеновегетативным синдромом. Присоединяются нарушения функции пищеварительной системы и изменения обмена веществ (типично похудание). В крови происходит стойкое уменьшение числа лейкоцитов и тромбоцитов и появляются признаки угнетения эритропоэза;

III (тяжелая) — диагностируется при наличии инфекционно-септических и геморрагических осложнений, которые сопровождают глубокую депрессию кроветворения. Прогрессируют нарушения кровообращения, появляются признаки дегенеративных изменений в ЦНС, развивается кахексия. Нарастающие нарушения водно-электролитного обмена, а также утяжеление гипоксии и аутоинтоксикации влекут за собой тяжелые расстройства жизненно важные функций и в конечном счете приводят к летальному исходу.

Отдаленные последствия воздействия радиации. Наблюдаются как после общего, так и местного облучения и по своим проявлениям могут носить опухолевый или неопухолевый характер. Возникновение опухолей связывают с мутагенным действием ионизирующего облучения на протоонкогены ДНК клеток. При накоплении инкорпорируемых излучателей в органах-мишенях (например, радиоактивного стронция в костях) или при повторяющихся узконаправленных воздействиях проникающей радиации на одни и те же участки возникают преимущественно опухоли в пораженных областях. При общем облучении канцерогенная опасность особенно велика для костного мозга (типично возникновение лейкозов) и для других зон с повышенной пролиферативной активностью (например, базального слоя эпителиальных покровов).

К неопухолевым последствиям радиационной травмы относят сокращение продолжительности жизни, склеротические процессы (лучевая катаракта, атеросклероз с его разнообразными органными последствиями), дисгормональные состояния (гипоталамическое ожирение или кахексия, отклонения функции щитовидной и половых желез), увеличения риска всех типов врожденных аномалий (пороков развития, генных, хромосомных и геномных заболеваний) у потомства.

6.2.5. Лучи солнечного спектра

Действие ультрафиолетового излучения. Ультрафиолетовое (УФ) излучение, несмотря на малую глубину проникновения в кожу или коньюнктиву, обусловливает не только местное, но и выраженное общее действие на организм. В зависимости от длины волны УФ-излучение оказывает:

- пигментообразующее действие в виде кожного загара (длинноволновая область А: λ = 320–400 нм);
- общестимулирующий эффект с активацией трофических процессов (средневолновая область В: λ = 280–320 нм);
- бактерицидное действие (коротковолновая область С: λ = 100–280 нм).

Пик поглощения ультрафиолета молекулами ДНК находится в районе длины волны излучения, равной 265 нм. Бактерицидное УФ излучение на длинах волн в интервале 245–267 нм вызывает димеризацию тимина в молекулах ДНК. Нако-

пление таких изменений в ДНК микроорганизмов приводит к замедлению темпов их размножения и гибели. Ультрафиолетовые лампы с бактерицидным эффектом применяют в клинической практике для обеззараживания помещений и проходящего воздуха в рециркуляторах.

Местное повреждающее действие УФ-облучения. Одноразовое избыточное облучение лишенной загара кожи вызывает ее фотохимический ожог, сопровождаемый развитием эритемы и волдырной реакции. При этом также отмечаются и общие реакции, свидетельствующие о развитии ответа острой фазы — повышение температуры тела, головная боль, общее недомогание. Может возникнуть воспалительное поражение коньюнктивы глаз (фотоофтальмия). Симптомы фотоофтальмии являются следствием воздействия на глаза как прямого, так и отраженного (от снега, зеркал, водной поверхности) солнечного света или искусственного света от источников, генерирующих УФ излучение, например, от электрических дуговых разрядов при электросварке. Механизм фотохимического ожога связан с активацией свободнорадикального (перекисного) окисления липидов, приводящего к повреждению мембран и внутриклеточных структур и заканчивающегося в тяжелых случаях (при несостоятельности антиоксидантных систем) гибелью клетки.

Местный повреждающий эффект УФ-облучения усиливается *фотосенсибилизаторами* — соединениями, потенцирующими свободнорадикальные реакции в области воздействия ультрафиолета в составе солнечных лучей. К фотосенсибилизаторам относят краски (метиленовый голубой, бенгальская роза), холестерол и порфирины, которые содержатся во многих косметических средствах, применяемых в виде кремов, лосьонов, духов, губной помады. Причиной фотодерматоза может стать и попадание на кожу сока ряда растений, содержащих фуранокумарины. Из растений, после контакта с которыми возможны солнечные ожоги, в европейской части России встречаются несколько видов борщевика (*Heracléum*) и в первую очередь борщевик Сосновского, а также дудник лекарственный (*Angelica archangelica*) и дудник лесной (*Angelica sylvestris*).

Известны случаи повышенной чувствительности к УФ-излучению, обозначаемые как фотоаллергия. Так, например, у лиц с высоким содержанием порфиринов (при разных видах порфирии) даже после кратковременной инсоляции могут возникать ожоги и состояние тяжелой интоксикации токсическими продуктами обмена. Особенно высокой чувствительностью к местному действию ультрафиолета обладают больные пигментной ксеродермой. У пациентов с этим заболеванием возникающие при инсоляции ожоги в половине случаев провоцируют развитие рака кожи.

Общее болезнетворное действие УФ облучения. Избыточное УФ-облучение создает предпосылку для обострения ряда хронических заболеваний (ревматизм, язвенная болезнь желудка, туберкулез и др). Облучение в диапазоне волн длиной 100–280 нм (коротковолновая область С) может привести к инактивации холекальциферола и превращению его в индифферентные (супрастерины) и даже ядовитые (токсистерин) метаболиты, что необходимо учитывать при лечебных УФ-облучениях, применяемых, например, для профилактики рахита.

Длительное воздействие ультрафиолета сопровождается образованием перекисных соединений и эпоксидов, обладающих мутагенным эффектом и способных индуцировать развитие злокачественных новообразований кожи (меланома, базалиома, сквамозно-клеточная карцинома).

Действие на непокрытую голову прямых солнечных лучей может стать причиной *солнечного удара*, который нередко возникает при длительном пребывании на пляже. Патогенез солнечного удара объясняют резким притоком тепла к голове, связанным с действием инфракрасных лучей (обусловливающих глубокий прогрев), в сочетании с УФ-облучением. При этом состоянии повышается температура мозговых оболочек, сопровождаемая их усиленным кровенаполнением и развитием отека, что приводит к раздражению и нарушению работы многих структур ЦНС. Ситуация усугубляется из-за параллельного накопления в организме недоокисленных метаболитов и токсических субстанций, образуемых в капиллярах кожи из белков и холестерола под влиянием УФ-облучения. Клинически солнечный удар сопровождается головной болью, слабостью, сонливостью, тошнотой и рвотой, повышением температуры тела, повышением и далее падением артериального давления. В тяжелых случаях возможны судороги и смерть от паралича дыхательного центра.

Повреждающее действие излучения лазеров. Лазеры — устройства для получения узких монохроматических пучков световой энергии высокой интенсивности. Излучение лазера может быть непрерывным (с постоянной мощностью) или импульсным (достигающим предельно больших пиковых мощностей на короткое время). Воздействующая на объект энергия лазера оказывает на него термический и кавитационный эффекты. *Термическое* действие луча лазера объясняют передачей его энергии облучаемым атомам и молекулам, что сопровождается активацией их механических колебаний в ограниченном пространстве и генерацией большого количества тепла. *Кавитационный* эффект обусловлен быстрым повышением температуры до уровня, при котором происходит испарение жидких сред. Вследствие мгновенного образования микрополости с повышенным давлением (до десятков и сотен атмосфер) и последующего ее схлопывания формируется ударная волна, разрывающая ткани. Кавитационный эффект лежит в основе работы лазерного скальпеля, основное преимущество которого состоит в обеспечиваемой им малой травматичности операции (из-за незначительной ширины разреза) и существенного снижения кровотечения, благодаря термической коагуляции сосудов.

Заслуживает внимания, что лазерный луч в состоянии не только рассекать ткани, но и соединять края разрывов (т.е. производить «биологическую сварку»), что находит применение при выполнении тонких офтальмологических операций, например, при приваривании сетчатки в участках ее истончения и разрывов.

Выраженность повреждающего действия лазерного излучения зависит от типа оптического квантового генератора, плотности, мощности и продолжительности облучения, а также от физико-химических и биологических особенностей облучаемых тканей (степени их пигментации, кровенаполнения и теплопроводности). Патогенный эффект лазерного излучения связывают с возбуждением атомов и индукцией свободнорадикальных реакций, которые повреждают бел-

ковые структуры, инактивируют ферменты или вызывают изменение их специфической активности.

Важно знать

Любой, даже маломощный, лазер представляет опасность прежде всего для зрения человека.

Лазеры все чаще применяются в быту, а также для создания зрелищных эффектов на концертах, музыкальных и массовых мероприятиях. Недооценка опасности лазерного облучения увеличивает риск получения ожогов сетчатки глаза, который может привести к временной или даже полной слепоте.

6.2.6. Шум и ультразвук

Действие шума. Шум — это неблагоприятно воспринимаемый звук либо совокупность звуков, нарушающих тишину и оказывающих раздражающее действие на человека и снижающих его работоспособность. Воспринимаемые слуховым аппаратом звуковые волны представляют собой движущиеся друг за другом упругие колебания в воздушной среде, которые распространяются со скоростью 340 м/с. Энергия, которая передается звуковой волной через рассматриваемую поверхность за единицу времени, обозначается как интенсивность звука (субъективно воспринимается как громкость) и выражается в ваттах на квадратный метр (Вт/м^2) или чаще в децибелах (дБ).

Формула для расчета интенсивности (громкости) звука в децибелах выглядит следующим образом: $N = 10 \times lg\ (I/I_o)$, где N — уровень интенсивности звука в децибелах; I — наблюдаемая интенсивность звука; I_o — нулевой уровень интенсивности звука (0 дБ), составляющий 1×10^{-12}Вт/м^2.

Интенсивность звуковых воздействий, создаваемых отдельными источниками звука/шума, приведена в *табл. 6.2*.

Нормально допустимым уровнем постоянного шума (интенсивность которого меняется во времени не более чем на 5 дБ) считается 40–50 дБ. Вредная для здоровья граница громкости равна примерно 80 дБ, поэтому даже разговор на повышенных тонах (≈90 дБ), может вызвать слуховой стресс.

Табл. 6.2. Примеры звуковых/шумовых воздействий

Источник звука/шума	Интенсивность звукового воздействия	
	дБ	Вт/м^2
Порог человеческого слуха (воспринимается как тишина)	0	$\leq 1 \times 10^{-12}$
Шелест листьев	10	1×10^{-11}
Обычная беседа	60	1×10^{-6}
Громкая сирена	100	1×10^{-2}
Близкий взрыв (приводит к разрыву барабанных перепонок)	160	1×10^{4}

В зонах действия звуковых источников с громкостью более 135 дБ даже при кратковременном пребывании можно получить звуковую контузию, а интенсивность звукового воздействия в 180 дБ и более оказывается несовместимой с жизнью. В оказываемых эффектах шума на организм можно выделить его специфическое и неспецифическое действие.

Специфическое действие шума связано с нарушениями функции слухового анализатора. Причиной этого считают длительные и/или повторяющиеся избыточные компрессионные воздействия звуковых волн на воспринимающие структуры (волосковые клетки), что ведет к их дегенерации. Постоянные шумы с интенсивностью 80–100 дБ довольно быстро приводят к развитию тугоухости. Сильное кратковременное звуковое оглушение (контузия) может стать причиной временной потери слуха. Начальные стадии нарушения слуха проявляются смещением порога слышимости. Повреждающее действие шума на звуковой анализатор зависит от индивидуальной чувствительности и более выражено у лиц пожилого возраста, при аномалиях строения и заболеваниях органов слуха.

Неспецифическое действие шума на организм человека связано с вовлечением в ответную реакцию коры головного мозга, гипоталамуса и спинного мозга. На начальных этапах развивается запредельное торможение ЦНС с разбалансировкой процессов возбуждения и торможения. Избыточная длительная афферентация от слухового аппарата влечет за собой истощение нервных клеток высших анализаторов и нарушает их слаженное взаимодействие с другими корковыми структурами ЦНС и гипоталамусом. Это провоцирует и поддерживает состояние хронического стресса, который проявляется в повышенной раздражительности, эмоциональной неустойчивости, ухудшении памяти, снижении внимания и работоспособности. Обусловленные хроническим стрессом нарушения в работе вегетативных центров становятся причиной *шумовой болезни* — общего заболевания организма с преимущественным поражением слухового аппарата, которое сопровождается сопутствующими нарушениями со стороны ЦНС (в виде невроза), сердечно-сосудистой системы и ЖКТ.

Действие ультразвука. Ультразвук — неслышимые человеческим ухом звуковые волны, частота которых превышает 20 кГц. Биологический эффект ультразвука обусловлен его механическим, тепловым и физико-химическим действием.

Ультразвуковое облучение тканей порождает *кавитацию* — образование и рост в жидких средах микроскопических пузырьков (во время отрицательного полупериода колебаний в акустической волне) и их последующее быстрое схлопывание (после наступления полупериода сжатия). Кавитацию сопровождает локальный нагрев и гидродинамические возмущения в виде микроударных волн и микропотоков жидкости. При этом отмечаются активная деполяризация и ионизация молекул, что стимулирует химические реакции и ускоряет процессы тканевого обмена.

Обусловливаемая кавитацией степень теплового действия ультразвука определяется величиной поглощаемой акустической энергии. При интенсивности ультразвука 4 Вт/см^2 и воздействии его в течение 20 с температура тканей на глубине 2–5 см повышается на 5–6 °С. Положительный биологический эффект в тканях вызывает ультразвук малой (до 1,5 Вт/см^2) и средней (1,5–3 Вт/см^2) интенсивно-

сти. Однако воздействие ультразвука мощностью более 3 Вт/см^2 оказывает повреждающее действие на отдельные клетки, ткани и органы. Интенсивное ультразвуковое облучение нарушает капиллярный кровоток, вызывает деструктивные изменения в клетках, приводит к местному перегреву тканей. Высокой чувствительностью к действию ультразвука обладает нервная система, вследствие чего в зоне ультразвукового воздействия отмечается избирательное поражение периферических нервов и синаптической передачи. Это сопровождается возникновением вегетативных полиневритов и парезов, возрастанием порога возбудимости слухового, вестибулярного и зрительного анализаторов. Одновременно наблюдаются расстройства сна, немотивированная раздражительность и повышенная утомляемость. По сравнению с высокочастотными шумами ультразвук слабее влияет на функцию слухового анализатора, но вызывает более выраженные вестибулярные расстройства, повышает болевую чувствительность, нарушает терморегуляцию.

Технологии с использованием ультразвука с контролируемой мощностью облучения широко применяются в медицинской практике. Неодинаковая скорость распространения ультразвуковых волн и разная степень их поглощения делает возможным визуализацию на эхограммах различных внутренних структур и патологических образований. Эхолокация, выполняемая с диагностическими целями, позволяет обнаруживать опухоли, оценивать размеры и работу сердца, отслеживать динамику внутриутробного развития плода и т.п. В современных ультразвуковых сканерах интенсивность генерируемого излучения безопасна для здоровья, поскольку не вызывает каких-либо существенных изменений в тканях.

В хирургии используют так называемый «гармонический скальпель», режущий край которого непрерывно колеблется с частотами 10–100 кГц и амплитудой 5–50 мкм, что обеспечивает рассечение и коагуляцию тканей путем узконаправленного высокоэнергетического кавитационного и теплового воздействия. В области ультразвукового разреза по его краям из денатурированных белков образуется пленка коагуляции, которая оказывается настолько прочной, что позволяет применять гармонический скальпель для пересечения сосудов диаметром до 3 мм без их предварительного лигирования. Другим примером терапевтического использования высокоэнергетических ультразвуковых воздействий является ударно-волновая фокусированная литотрипсия, применяемая для разрушения твердых конкрементов (камней) в почках и желчном пузыре.

6.2.7. Изменения барометрического давления

Повышенное барометрическое давление (гипербария). Воздействует на человека при водолазных и кессонных работах. При погружении под воду на каждые 10 м увеличения глубины оказываемое на водолаза давление возрастает на 1 атмосферу. При быстром переходе из среды с нормальным атмосферным давлением в область повышенного давления возникает усиленное кровенаполнение внутренних органов, сопровождаемое опасностью разрыва стенок их сосудов, происходит вдавление барабанной перепонки с развитием сильной боли в ушах. Возможны также смещения и сдавления внутренних органов с нарушением их функций, а

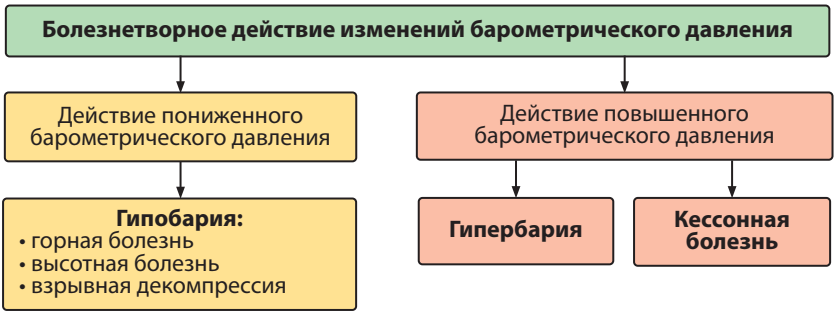


Рис. 6.5. Проявления повреждающего действия барометрического фактора

также разрывы барабанной перепонки и легочной ткани. Во время пребывания в условиях гипербарии происходит активное растворение газов в жидких средах организма — *сатурация*. При сатурации особенно контрастно проявляют себя токсические эффекты азота, который интенсивно насыщает богатые липидами структуры, особенно в нервной ткани. По этой причине появляются симптомы поражения нервной системы — сначала легкое возбуждение и эйфория (наркотическое действие), переходящие в нарастающую заторможенность и потерю сознания (токсический эффект).

При возвращении из области повышенного барометрического давления к обычным условиям происходит *десатурация* — переход газов из растворенного состояния в газообразное, что имеет своим последствием возникновение симптомов *кессонной болезни* (*рис. 6.5*).

При быстрой декомпрессии высвобождаемый в избытке из тканей азот не успевает диффундировать из крови в альвеолярный воздух, и это приводит к образованию в крови газовых пузырьков. Если диаметр таких пузырьков превышает просвет капилляров, возникает газовая эмболия, которая препятствует гемодинамике в разных органах и становится причиной сильных мышечно-суставных и загрудинных болей, нарушений зрения, симптомов, свидетельствующих о поражении периферических нервов и головного мозга (парезы и параличи).

Контролируемая гипербария, создаваемая искусственно в барокамерах, используется в медицинской практике с целью увеличения растворимой фракции кислорода в крови при лечении лиц с отравлением угарным газом, цианидами, высокой кровопотерей, краш-синдромом, тяжелыми термическими и радиационными ожогами, некротизирующей инфекцией мягких тканей и др.

Пониженное барометрическое давление (гипобария). Данное давление как повреждающий фактор проявляет себя при горных восхождениях, подъеме на высоту в негерметичных летательных аппаратах, авариях при полетах на большой высоте или в космосе, или может создаваться искусственно в барокамерах при подготовке летчиков и космонавтов.

Возникающие при гипобарии патологические изменения в организме обусловлены двумя основными факторами — снижением воздействующего атмосферного давления (*декомпрессией*) и *уменьшением парциального давления кислорода* во вдыхаемом воздухе.

При падении барометрического давления до 530–460 мм рт. ст. (соответствует высоте 3–4 км над уровнем моря) происходит расширение газов и увеличение их давления в замкнутых и полузамкнутых полостях тела (гайморовы и лобные пазухи, область среднего уха, плевральная полость, просветы ЖКТ). Давление газов на рецепторы этих областей вызывает болевые ощущения, которые особенно резко выражены в барабанной полости и внутреннем ухе.

На высоте 9 км и более (при падении барометрического давления до значений 225 мм рт. ст. и ниже) начинают появляться симптомы декомпрессии, что связано с переходом в газообразное состояние растворенного в тканях азота и кислорода. Образуются пузырьки свободного газа, которые переносятся кровью в различные участки организмы, вызывая газовую эмболию и сопутствующую ей ишемию тканей. Особую опасность представляет эмболия коронарных и церебральных сосудов.

На высоте 19 км и выше (при барометрическом давлении 47 мм рт. ст. и ниже) происходит «закипание» жидких сред организма, обусловливающее высотную тканевую эмфизему.

Горная болезнь развивается из-за понижения парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе при пешем восхождении на большие высоты. Патогенный эффект гипобарии при горной болезни усугубляют такие факторы как переохлаждение, сопутствующие сердечно-легочные заболевания, возраст старше 50 лет, ожирение, усиленная физическая нагрузка. В патогенезе данного заболевания выделяют стадию приспособления и стадию декомпенсации.

Стадия приспособления проявляет себя на высотах 2–4 км над уровнем моря. В результате раздражения гипоксемической кровью хеморецепторов каротидного синуса и дуги аорты происходит рефлекторная стимуляция дыхательного и сосудодвигательных центров. Возникают глубокое и частое дыхание (гиперпноэ), тахикардия, повышение артериального давления, относительный эритроцитоз из-за выброса эритроцитов из депо (селезенки, костного мозга, синусов печени). На высоте 4–5 км возникают признаки нарушения сопряженности активирующих и тормозных процессов в ЦНС, что проявляется в изменении настроения (в виде развития эйфории или, наоборот, раздражительности и депрессии), демонстрации ранее скрытых черт характера, утраты навыков тонкой работы и письма. При продолжающейся гипоксии в почках активируется синтез эритропоэтина, что стимулирует эритропоэз и развитие абсолютного эритроцитоза, который является важным защитно-компенсаторным механизмом, обеспечивающим адаптацию организма к условиям недостаточности поступления кислорода.

При горной болезни может возникнуть высотный отек легких вследствие повышения давления в легочной артерии из-за констрикции легочных вен. Этому способствует возрастание симпатической активности, которую стимулирует гипоксия. Поскольку переохлаждение также является мощным фактором активации симпатической системы, это хорошо объясняет, почему высотный отек при горной болезни чаще наблюдается в зимнее время. У лиц, уже перенесших подобные эпизоды, существует повышенный риск их повторного развития в аналогичной обстановке.

Стадия декомпенсации наступает на высотах 5 км и более. Нарастающие гипоксемия и гипоксия тканей активируют процессы анаэробного гликолиза, которые приводят к ацидозу (вследствие накопления молочной кислоты), стимулирующему функцию дыхательного центра. Следствием этого становится активная гипервентиляция легких, которая влечет за собой гипокапнию и газовый алкалоз. При этом наблюдается развитие высотного отека мозга, угнетение ЦНС (проявляемое в общей заторможенности и утрате многих рефлексов), снижение возбудимости дыхательного центра. Смерть наступает от паралича дыхательного центра.

Высотная болезнь развивается при быстром подъеме летательного аппарата с негерметичной кабиной на большую высоту. Патогенез высотной болезни напоминает горную болезнь. Разница между ними состоит в том, что при высотной болезни декомпрессия происходит гораздо быстрее, а ее патогенное действие ассоциируется в основном с падением барометрического давления и в меньшей степени с гипоксией.

Взрывная декомпрессия возникает при разгерметизации летательных аппаратов на больших (более 16 км) высотах и проявляется в мгновенном расширении объема газов, заполняющих легкие (с их частым разрывом), и просветы ЖКТ. Одновременно отмечаются множественная газовая эмболия в разных органах и развитие тканевой эмфиземы из-за эффекта «закипания» межклеточной и даже внутриклеточной жидкости. Уже через 1–2 мин после начала взрывной декомпрессии наступает смерть из-за остановки сердечной деятельности и дыхания.

6.2.8. Факторы космического полета

Основные патогенные факторы космического полета:

- ускорения и оказываемые ими перегрузки на динамическом участке полета, т.е. на старте и при приземлении космического корабля;
- невесомость в орбитальном полете;
- радиационные воздействия, идущие из глубин космоса, от Солнца (особенно в период возникающих на нем вспышек), а также связанные с радиационным поясом Земли.

Сопутствующее стрессовое воздействие оказывают:

- изменение ритма суточной периодики и гипокинезия;
- изоляция, ограничение жизненного пространства;
- особенности микроклимата и характера питания;
- шум, вибрация и тепловые воздействия работающих механизмов и аппаратуры;
- эмоциональное напряжение, связанное с выполнением рабочих обязанностей и с воздействием перечисленных выше патогенных факторов космического полета.

В аварийной ситуации возможно также воздействие взрывной декомпрессии и гипоксии (при разгерметизации корабля или скафандра), термической энергии (при пожаре), механических повреждающих факторов (*рис. 6.6*).

Ускорение характеризует быстроту изменения скорости и выражается в метрах в секунду в квадрате (в м/с^2). Величину перегрузок представляют в условных

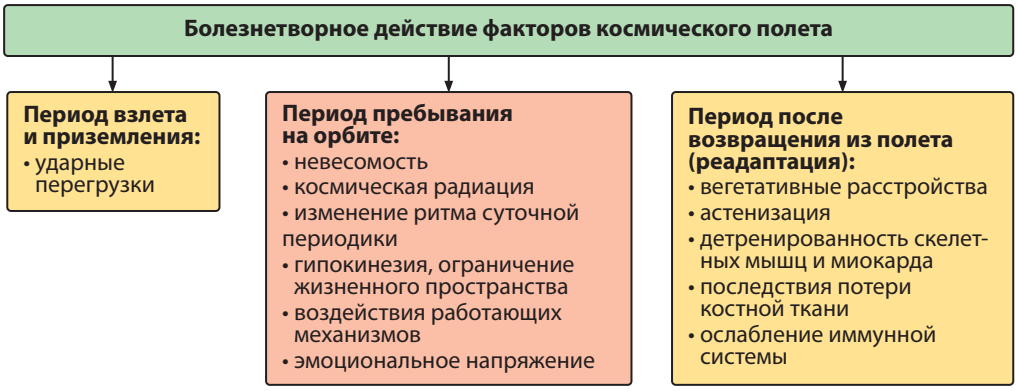


Рис. 6.6. Проявления повреждающего действия факторов космического полета

единицах (G), которые показывают, во сколько раз при данном ускорении возрастает вес тела по сравнению с весом в условиях действия обычной земной гравитации, равной 1G.

Механизм действия перегрузок состоит в инерционном смещении жидких сред и органов в направлении, обратном движению. По направленности действия различают следующие виды перегрузок:

- *продольные положительные* (голова → ноги);
- *продольные отрицательные* (ноги → голова);
- *поперечные* (грудь → спина или спина → грудь);
- *боковые* (левая сторона → правая сторона или правая сторона → левая сторона).

При одной и той же величине G более тяжело переносятся продольные перегрузки. Воздействие положительных продольных перегрузок сопровождается кровенаполнением нижних конечностей с уменьшением венозного возврата к сердцу и с развитием выраженной ишемии головного мозга. При отрицательных продольных перегрузках возникает резкое переполнение кровью сосудов головы с опасностью их разрыва. Повреждающее действие перегрузок ассоциируется с гипоксией головного мозга и нарушением работы его жизненно важных центров, кровоизлияниями из-за разрыва переполненных кровью сосудов, затруднениями работы сердца и легких, расстройствами зрения. Переносимость перегрузок зависит от их величины, направленности и продолжительности действия, а также от тренированности организма.

Невесомость — состояние, при котором организм не подвергается воздействию земной гравитации ($G = 0$).

В условиях невесомости отмечаются следующие феномены:

- исчезает гидростатическое давление крови, что сопровождается ее перераспределением с увеличением в сосудах головы из-за исчезновения грави-

тации, которая в земных условиях облегчает венозный возврат от головы к сердцу (по этой причине в раннем периоде пребывания в невесомости возникает отечность лица, распирающая головная боль);

- рассогласовывается деятельность вестибулярного аппарата, проприорецепторов и механорецепторов (исчезает чувство опоры), из-за чего возникает дезориентация в пространстве (сопровождаемая иллюзорными ощущениями и головокружением), нарушаются точность, координация и сила движений;
- из-за вестибулярных нарушений и изменений гемодинамики возникают расстройства в работе вегетативных центров, что проявляется в слюнотечении, усилении рвотного рефлекса, неустойчивости пульса и артериального давления;
- перераспределение крови в условиях невесомости воспринимается организмом как увеличение ОЦК, что стимулирует рефлексы, направленные на выведение жидкости (уменьшается образование антидиуретического гормона, ренина и альдостерона, активируется диурез и выведение натрия, что влечет за собой гипогидратацию, т.е. уменьшение содержания воды в организме);
- отсутствующая нагрузка на опорно-двигательный аппарат ведет к усиленному выведению из костей кальция и фосфора и развитию остеопороза, а исчезновение связанных с гравитацией статических нагрузок на мышцы провоцирует их прогрессирующую атрофию (потеря мышечной и костной ткани сопровождается отрицательным азотистым балансом и снижением массы тела).

В большинстве случаев космонавты сравнительно быстро (обычно в течение первых 3 сут полета) адаптируются к факторам, вызывающим вестибулярные и гемодинамические расстройства. Поскольку наблюдавшиеся вегетативные симптомы исчезают, работоспособность практически полностью восстанавливается. Однако «неосязаемые» негативные процессы в костях и мышцах в условиях невесомости продолжают медленно прогрессировать, что, собственно, и является главным болезнетворным фактором, препятствующим слишком длительному нахождению человека в космосе. Следует подчеркнуть, что медицинская наука пока еще не нашла способа, обеспечивающего эффективное противодействие развитию остеопороза в условиях продолжительного пребывания в невесомости. Использование в космическом полете тренажеров для имитации земных нагрузок на мышцы и кости, а также назначение сбалансированной по ионному составу диеты и лекарственных препаратов, препятствующих костной резорбции, обеспечивает лишь ограниченный эффект, т.е. не решает полностью проблемы разрушительного воздействия невесомости на костную ткань.

Реадаптация. На этапе спуска на Землю организм космонавта вновь подвергается воздействию ударных перегрузок, а после окончательного возвращения к нормальным земным условиям начинается адаптационный процесс к земной гравитации. В первые часы после приземления из-за перестройки в период пребывания в невесомости стереотипов управления положением тела в пространстве космо-

навтам трудно находиться в вертикальном положении и передвигаться без посторонней помощи. В это же время отмечаются и выраженные вегетативные расстройства. В дальнейшем вегетативные функции и способность к пространственной ориентации восстанавливаются.

После длительных космических полетов может долгое время сохраняться разбалансировка в вегетативной системе, проявляемая в астенизации (колебаниях артериального давления, повышенной возбудимости и склонности к невротическим реакциям, эмоциональной неустойчивости). Детренированность скелетных мышц и миокарда в последствие приводит к снижению резистентности к физическим нагрузкам. Также отмечаются изменения иммунологической реактивности, увеличивающие риск инфекционных, аллергических, аутоиммунных и опухолевых заболеваний.

Таким образом, можно заключить, что космические полеты оказывают крайне неблагоприятное воздействие на организм, причем как в период пребывания человека в космосе, так и после его возвращении на Землю. Соответственно, перед космической медициной стоит широкий круг вопросов, связанных с разработкой подходов к улучшению адаптации человека к действию факторов космического полета (в особенности к воздействию невесомости на костную ткань) и повышению эффективности механизмов реадаптации при возвращении к условиям земной гравитации.

6.3. ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ ХИМИЧЕСКИХ ПАТОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

Повреждающее воздействие на организм токсических химических веществ может быть:

- случайным (в быту, на производстве, при врачебных ошибках);
- преднамеренным (криминальным, при суицидальных попытках или при ведении боевых действий с использованием отравляющих веществ).

Воздействующие агрессивные химические вещества могут вызывать *наружные повреждения*, сопровождаемые местными воспалительными и некробиотическими изменениями в сочетании с общетоксическими явлениями. Такого рода повреждения вызывают крепкие кислоты и щелочи, окислители, боевые отравляющие вещества кожно-нарывного действия (иприт, люизит).

При попадании ядовитых веществ внутрь организма возникают *отравления* (*рис. 6.7*).

Яды могут поступать в организм перорально, ингаляционно, трансдермально, через слизистые (прямой кишки, влагалища), склеру и роговицу глаза или непосредственно в кровь (при инъекциях, колотых ранах, укусах).

По *остроте течения* отравления принято выделять:

- острые отравления, которые возникают при однократном поступлении яда в организм и характеризуются бурным началом с выраженной симптоматикой, специфической для действия данного агента. В течении острых отравлений условно выделяют *токсикогенную* (раннюю) и *соматогенную* (ответную) *стадии*, отражающие начальный эффект воздействия химического патогена и последующее включение защитно-компенсаторных реакций, направлен-

Рис. 6.7. Повреждающее действие химических факторов

ных на ликвидацию вызванных нарушений гомеостаза (стресс-реакция, централизация кровообращения, активация рвотного рефлекса и т.д.);

- подострые отравления, наблюдающиеся при однократном попадании токсического вещества в организм, развиваются замедленно;
- хронические отравления — результат длительного и/или повторяющегося поступления яда в организм в субтоксических дозах.

По *тяжести течения* любое из возникающих отравлений может протекать в *легкой, средней, тяжелой и крайне тяжелой форме*, что констатируют по выраженности клинических симптомов. Исход отравления зависит от полученной дозы яда и состояния систем, способных метаболизировать (нейтрализовать) данное токсическое вещество.

С учетом органотропности наиболее распространенных ядов их принято классифицировать на:

- *Нейротропные яды* вызывают нарушения психической деятельности, судороги и параличи. Поражения ЦНС возникают, например, при передозировке

наркотиков, алкоголя и его суррогатов, снотворных средств, изониазида, а также при действии метанола, фосфорорганических соединений (хлорофоса, карбофоса), боевых отравляющих веществ типа зарина, нейротоксинов животного происхождения, вырабатываемых некоторыми змеями или рыбой Фугу.

- *Кардиотропные яды* приводят к нарушениям сократительной функции и ритма сердца, токсической дистрофии миокарда (передозировка сердечных гликозидов, избыточное поступление солей бария и калия, воздействие растительных ядов типа аконита и др.).
- *Пульмонотоксические яды* вызывают токсический отек легких, сопровождаемый дыхательной недостаточностью (пары хлора, боевые отравляющие вещества типа фосгена).
- *Гепатотропные яды* обусловливают развитие токсического гепатита с печеночной недостаточностью (дихлорэтан и другие хлорированные углеводороды, фенолы, альдегиды, яд бледной поганки и др.).
- *Нефротоксические яды* — одна из причин развития токсической нефропатии и почечной недостаточности (соли тяжелых металлов, этиленгликоль, щавелевая кислота и др.).
- *Гемоглобинотропные яды* нарушают транспорт кислорода из-за гемолиза эритроцитов, образования метгемоглобина (анилин и его производные, мышьяковистый водород, нитриты и другие сильные окислители) или карбоксигемоглобина (угарный газ).
- *Тканевые яды* блокируют утилизацию кислорода в тканях, вызывая развитие тканевой гипоксии (соединения синильной кислоты, например цианистый калий, боевые отравляющие вещества типа хлорциана).

Поступающие извне химические вещества могут не только вызывать отравления, но и провоцировать *аллергические реакции,* выступая в роли гаптена, т.е. неполноценного антигена, который, связываясь с белками организма, приобретает иммуногенные свойства (становится полноценным антигеном) и обусловливает сенсибилизацию организма. Примером таких нарушений является контактный дерматит, развивающийся при воздействии косметических средств, продуктов бытовой химии и многих веществ (например, солей никеля), используемых в промышленном производстве.

Попадание химического вещества может также сопровождаться развитием *псевдоаллергических реакций.*

Поступающие «вполне безобидные» (для подавляющего большинства людей) химические агенты могут выступать в роли патогенов в случаях нарушения их физиологического метаболизма и утилизации при *наследственных ферментопатиях*. В качестве примера такой патологии можно привести *галактоземию* и *фенилкетонурию* (см. *главу 8*).

Следует подчеркнуть, что болезнетворным может быть не только воздействие тех или иных химических агентов, но и *дефицит веществ*, необходимых для сохранения нормального гомеостаза. В качестве примеров негативных последствий для организма, ассоциируемых с недостаточным поступлением жизненно важ-

ных химических соединений, можно привести следующие заболевания и патологические состояния:

- эндемический зоб и кретинизм (отставание в физическом и умственном развитии у детей) при дефиците йода в среде обитания;
- острая гипоксия при резком прекращении поступления кислорода (удушье) или хроническая гипоксия при снижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе (горная болезнь);
- цинга (при дефиците витамина С), рахит (при дефиците витамина D), пеллагра (при дефиците витамина РР) и другие заболевания, вызванные авитаминозами;
- уровская болезнь при хроническом недополучении кальция;
- тяжелая дистрофия (квашиоркор) при недостатке белков в пищевом рационе.

Особым случаем патологического проявления дефицита поступающих веществ, которые не являются жизненно необходимыми и при этом токсичны по своей природе, является развитие *абстинентного синдрома* у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, наркоманиями и токсикоманиями. Суть абстинентного синдрома состоит в том, что организм приспосабливается к регулярно поступающему токсическому веществу за счет перестройки механизмов, обеспечивающих противодействие его эффектам. Однако перестроившиеся защитные процессы делают организм зависимым от регулярного поступления химического патогена (по сути яда), поскольку при прекращении его приема они перестают уравновешиваться теми эффектами, против которых направлены. Более подробное описание механизма развития абстинентного синдрома и его роли в формировании физической зависимости от ПАВ приводится в гл. 8.

6.4. РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПАТОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

К биологическим болезнетворным факторам относят все виды взаимодействий человека с живыми существами, которые могут нанести повреждения. Потенциально опасные биологические агенты с учетом их размеров можно условно разделить на макро- и микропатогены.

К *макропатогенам* относятся все дикие и домашние животные, рептилии и насекомые, которые способны нанести человеку механическую травму или химическое повреждающее воздействие путем введения в организм яда при укусах. Химическая травма может быть получена и при воздействии ядовитых растений, которые можно рассматривать как биологические макропатогены растительного происхождения. Многие животные (птицы, грызуны, травоядные млекопитающие) и насекомые (клещи, вши) являются естественным резервуаром для возбудителей целого ряда инфекционных и паразитарных (гельминтных) заболеваний и могут стать источником заражения (зоонозные инфекции).

Микропатогены характеризуются большим разнообразием и включают визуально не определяемые прионы, вирусы, бактерии, риккетсии, микоплазмы, простейшие и грибы, вызывающие инфекционные заболевания. Отдельные микропатогены, например глисты, могут быть различимы невооруженным глазом.

Все микропатогены являются паразитами, которые используют человеческий организм как среду обитания и при этом оказывают на него повреждающее воздействие продуктами своей жизнедеятельности и конкуренцией за питательные вещества. Место проникновения микропатогенов в организм носит название «входные ворота инфекции», которые могут различаться в зависимости от вида воздействующего агента. Так, например, холерный вибрион попадает в организм через ЖКТ и не способен проникать через кожу. Основными путями передачи возбудителя заболевания могут быть загрязненная вода, пища, грязные руки.

Вероятность возникновения инфекционного заболевания после произошедшего заражения, продолжительность инкубационного периода, выраженность клинических проявлений и характер исхода (полное выздоровление, переход в хроническую форму, инвалидизация или смерть) зависят от вида возбудителя, способа заражения и резистентности зараженного лица, определяемой состоянием его иммунной системы, особенностями обменных процессов и наличием сопутствующей патологии.

Все вызываемые инфекционными и паразитарными агентами заболевания с учетом природы их возбудителя можно классифицировать так:

- прионные (болезнь Крейцфельда—Якоба, куру, семейная фатальная бессонница);
- вирусные (грипп, парагрипп, корь, вирусные гепатиты, вирус иммунодефицита человека — ВИЧ-инфекция, цитомегаловирусная инфекция, полиомиелит, столбняк, бешенство, оспа);
- бактериальные (чума, холера, дизентерия, сальмонеллез, стафилококковая и стрептококковая инфекции, коклюш, дифтерия, менингит, риккетсиозы и микоплазмозы);
- протозойные (амебиаз, криптоспоридиоз, изоспориаз, токсоплазмоз, малярия, бабезиоз, балантидиаз, бластоцитоз);
- грибковые инфекции, или микозы (эпидермофития, кандидоз, криптококкоз, актиномикоз, аспергиллез, мукормикоз, хромомикоз).
- инвазивные (гельминтозы).

Краткая характеристика наиболее распространенных микропатогенов

Прионы — относительно недавно обнаруженный особый класс инфекционных агентов, представленных белками с аномальной третичной структурой и не содержащих нуклеиновых кислот. Прионы, являясь белками со специфической третичной структурой, способны катализировать конформационное превращение гомологичного ему нормального клеточного белка в себе подобный. Прионы — единственные известные инфекционные агенты, размножение которых происходит без участия нуклеиновых кислот. Попадая в организм, прион адсорбируется на поверхности клетки, взаимодействуя с нормальными белками и изменяя их структуру. Накапливающиеся на поверхности клетки патологические белки блокируют физиологические процессы, происходящие на мембране, а также активируют механизмы апоптоза, что приводит к гибели клетки. В участках накопления прионов происходит формирование амилоидных отложений, вокруг которых развиваются воспалительные процессы, вызывающие вторичное повреж-

дение соседних здоровых структур. Все известные прионные заболевания, в том числе болезнь Крейтцфельдта–Якоба (спастический псевдосклероз, трансмиссивная губчатая энцефалопатия, коровье бешенство), поражают головной мозг, и в настоящее время неизлечимы.

Вирусы — способные к самовоспроизведению мельчайшие биологические объекты, содержащие нуклеиновую кислоту (РНК или ДНК), окруженную белковой оболочкой. Внедрив в клетку свой генетический материал, вирус перестраивает в ней обменные процессы и активно размножается. При этом может происходить гибель зараженной клетки, что связано либо с прямыми повреждениями ее жизнеобеспечивающих систем, либо со спровоцированными цитотоксическими реакциями, реализуемыми собственной иммунной системой, контролирующей антигенное постоянство клеточных структур (нарушаемое при вирусной агрессии). РНК-содержащие вирусы вызывают такие заболевания как СПИД, полиомиелит, бешенство, гепатит, клещевой энцефалит, грипп. Вирусы, содержащие ДНК, являются причиной натуральной и ветряной оспы, герпетических поражений, папилломатоза и др. Кроме того, многие вирусы рассматриваются как агенты, увеличивающие риск злокачественной трансформации клеток, т.е. как один из причинных факторов опухолевых заболеваний.

Бактерии — содержащие одновременно РНК и ДНК одноклеточные организмы, окруженные относительно толстой клеточной оболочной. Некоторые бактерии имеют приспособления (жгутики) для самостоятельного передвижения. Часть бактерий образует споры, т.е. устойчивые к неблагоприятным условиям формы, которые способны к длительному сохранению за счет минимизации обменных процессов. Большинство бактерий способно жить вне организма хозяина во влажных и теплых местах, богатых органическим субстратом (например, в фекалиях). Некоторые бактерии могут существовать только в организме животного или человека, располагаясь внутри клеток или во внеклеточном пространстве. Повреждения организма при бактериальном заражении возникают из-за прямого разрушения клеток и внеклеточных структур, которые бактерии используют как источники питания. К гибели клетки могут также приводить продукты жизнедеятельности бактерий (экзотоксины) и вещества, выделяемые из бактериальной клетки при ее гибели (эндотоксины). Различные виды бактерий характеризуются разной степенью патогенности. Особенно опасны возбудители чумы, холеры и брюшного тифа, способные вызывать (при ослаблении санитарно-гигиенического контроля) достаточно масштабные эпидемии.

Риккетсии и микоплазмы являются по размерам и свойствам промежуточными формами между бактериями и вирусами. Риккетсии служат возбудителями большой группы заболеваний — риккетсиозов, протекающих с лихорадочной симптоматикой (эпидемический сыпной тиф, пятнистая лихорадка Скалистых гор и др.). Микоплазмы паразитирует на поверхности слизистых оболочек, обусловливая развитие заболеваний дыхательной системы (респираторных микоплазмозов), протекающих по типу пневмоний, трахеитов, бронхитов и фарингитов, а также воспалительных процессов в урогенитальном тракте, вызывающих дизурические проявления.

Простейшие, как и бактерии, являются одноклеточными организмами. Они более сложно устроены и хорошо передвигаются. Известно около 50 видов патогенных простейших, вызывающих протозойные заболевания, которые могут паразитировать в крови, печени, кишечнике, коже, ЦНС. Так, с амебами ассоциируется амебная дизентерия, с малярийным плазмодием — поражение печени и гемолитическая анемия, с трипаносомами — менингоэнцефалит («сонная» болезнь), с трихомонадами — воспалительные процессы в мочевыводящих путях, простате и слизистой влагалища, с лейшманиями — язвенные поражения кожи и т.д.

Грибы — эукариотические организмы, сочетающие признаки как животных, так и растений. К грибам относятся как отдельные овальные или округлые клетки, размножающиеся путем почкования (например, дрожжи), так и растущие в виде многоклеточных нитей, образующих сеть трубчатых клеток (мицелий). Патогенные грибы особенно часто повреждают кожу с ее придатками (волосы, ногти) и слизистые. Например, грибок стригущего лишая обусловливает образование на коже красноватых кольцевидных пятен, сопровождающихся упорным зудом, и поражение корней волос, ведущее к облысению. Актиномицеты становятся причиной хронического гранулематозного воспаления, очаги которого могут располагаться не только в коже, но также в бронхах, легких, кишечнике, носовой и ротовой полости, обусловливая серьезное нарушение их функций. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* вызывают воспаление («молочницу») на слизистых оболочках ротовой полости и урогенитального тракта, а также могут повреждать ногти (онихомикоз) и кожу. При выраженных иммунодефицитных состояниях (например, при СПИД) возможно развитие системного кандидоза с воспалительным поражением внутренних органов (особенно часто легких) и кандидозного сепсиса.

Глисты — паразитические черви размерами от едва различимых особей до солитеров длиной несколько метров и диаметром до 1 см. Жизненный цикл многих возбудителей гельминтозов достаточно сложен, причем некоторые из них для завершения своего развития используют двух, а иногда и трех живых существ разных видов. Человек при этом может выступать как окончательный (дифиллоботриоз, тениоз) или промежуточный (эхинококкоз) хозяин. Источником заражения являются паразитоносители (больные животные или люди), от которых возбудители передаются через загрязненную пищу и воду (большая часть гельминтозов) или при соприкосновении с почвой (анкилостомоз).

Клиника гельминтозов проявляется в широком диапазоне как по набору возникающих симптомов, так и по их тяжести. При нахождении в кишечнике глисты, например аскариды, конкурентно захватывают пищу, вызывают усиленную кишечную перистальтику (сопровождаемую мальабсорбцией), а в некоторых случаях — хроническую кровопотерю. Кроме того, личинки аскарид через поврежденные слизистые оболочки кишки могут попадать в кровоток, а далее оседать в разных органах (легких, сердце, печени, головном мозге), вызывая их поражения с соответствующей клинической симптоматикой. Печеночные двуустки, паразитируя в желчном пузыре, вызывают цирроз печени. Трихинеллы, формирующие фиброзные капсулы в мышечной ткани, становятся причиной миалгии и ар-

тралгии; трихинеллезное поражение глаз сопровождается экзофтальмом и отеком лица, а попадание этого паразита в ЦНС ведет к серьезным неврологическим расстройствам (например, атаксии) и даже к смерти из-за паралича дыхания. При эхинококкозе личинки паразита образуют кисты в печени, легких и других органах, которые сдавливают окружающие структуры, нарушая функции пораженного органа. Также нужно отметить, что при многих гельминтозах происходит выраженная сенсибилизация организма, сопровождаемая развитием аллергических реакций.

6.5. РОЛЬ СОЦИАЛЬНЫХ ПАТОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

Человек существует не только в природной, но и в социальной среде, т.е. среди множества индивидуумов, выстраивающих порядок взаимоотношений в соответствии с нормами и правилами поведения, принятыми в этом обществе. Исходя из этого, *социальными болезнетворными факторами* следует считать любые социальные явления, которые создают предпосылку (условия) к росту заболеваемости. Все социальные болезнетворные факторы можно условно разделить на макро- и микросоциальные. *Макросоциальные болезнетворные факторы* зависят от сбоев в работе государства, которое регулирует все сферы общественной жизни. *Микросоциальные болезнетворные факторы* ассоциируются с взаимодействиями индивидуумов в рамках устойчивых групп (трудовых коллективов, школьных классов, институтских групп, обществ по интересам и т.п.) и в семье, а также определяются личными установками, отражающими отношение конкретного лица к своему социальному макро- и микроокружению и к состоянию собственного здоровья.

Макросоциальные факторы, влияющие на заболеваемость. Является аксиомой, что в обязанность любого государства входит забота о благосостоянии населения, обеспечение доступности медицинской помощи, активное проведение санитарно-гигиенических и профилактических мероприятий. Однако хорошо известно: перечисленные требования выполняются разными государствами в разном объеме, что зависит от финансовых (определяемых состоянием экономики) возможностей той или иной страны. Поэтому неудивительно, что в странах «третьего мира», для которых типична бедность и экономическая отсталость, показатели средней продолжительности жизни, а также показатели инфекционной заболеваемости, оказываются гораздо хуже, чем в развитых странах. Таким образом, бедность государства и связанная с этим недостаточность финансирования системы здравоохранения создают предпосылки к увеличению общей смертности, что обусловлено ограниченным доступом к современным достижениям медицины, нередко дорогостоящим и потому недоступным.

К наиболее экстремальным макросоциальным болезнетворным факторам, ассоциируемым с политикой государства, следует отнести войны. Война как социальное явление порождает массовую инцидентность механических, химических, лучевых и многих других повреждений («травматическая эпидемия» по Н.И. Пирогову). Возможность применения оружия массового поражения (ядерного, химического, биологического) грозит уничтожением миллионов людей. Кроме того,

война еще больше снижает жизненный уровень населения, создавая условия для развития эпидемий.

С недостаточно продуманной экономической политикой государства могут быть связаны экологические кризисы, происходящие в результате неграмотного использования природных ресурсов. В целях решения каких-либо «сиюминутных» задач, казалось бы направленных на улучшение условий жизни (развитие промышленности, создание новых рабочих мест), не учитывается ограниченная способность природы к восстановлению. В результате воздух, вода, почва оказываются отравленными промышленными и бытовыми отходами. Популяция, попавшая в условия антропогенно измененной (в худшую сторону!) среды, вынуждена существовать в ней, что может увеличивать заболеваемость, порождаемую агентами, образующимися в результате техногенных катастроф или входящими в состав отходов тех или иных производств.

Ухудшению состояния здоровья способствуют и такие макросоциальные факторы, как нарастающая урбанизация и увеличение экономической активности, сопровождаемые ростом городского промышленного производства, поскольку это приводит к усугублению негативного воздействия промышленного и транспортного шума, загазованности, электромагнитных излучений. Скученность населения больших городов способствует быстрому распространению воздушно-капельных инфекций, а активная хозяйственная деятельность увеличивает связанные с ней патогенные стрессовые нагрузки.

Депрессивное состояние экономики в отдельных (особенно сельских) регионах и мелких моногородах с единственным градообразующим предприятием (нередко разорившемся) резко снижает жизненный уровень и ограничивает возможность получения квалифицированной медицинской помощи на местах, что увеличивает заболеваемость и смертность населения таких территорий.

Микросоциальные болезнетворные факторы. Пребывание человека в том или ином рабочем коллективе может увеличивать вероятность его заболевания, если руководство такого коллектива игнорирует мероприятия, направленные на обеспечение производственной безопасности, и допускает перегруженность работников трудовыми обязанностями. Очевидно, что увеличение продолжительности рабочего дня, работа в неблагоприятных условиях (в ночное время), неполноценный отдых, частая необходимость освоения новых трудовых навыков, конфликты с коллегами являются постоянным источником психологического стресса, который снижает общую резистентность организма и создает предпосылки для возникновения самых разных заболеваний.

У лиц, занимающихся умственным трудом, при малоподвижном образе жизни повышается риск ожирения и связанных с ним заболеваний. В особенности это актуально для жителей больших городов с развитой транспортной инфраструктурой, которая «освобождает» от нагрузок, связанных с необходимостью пешего передвижения. Следует помнить, что пешее передвижение является эволюционно закрепленным механизмом, обеспечивающим поддержание физиологического тонуса организма, а его ограничение чревато нарушениями обменных процессов, создающими предпосылки к ожирению, сердечно-сосудистым расстройствам и забо-

леваниям опорно-двигательного аппарата. К аналогичным последствиям приводит и неправильное питание, в частности увлеченность некоторых социальных групп в больших городах (например, студентов, офисных служащих) фастфудом, который перегружает организм избыточными калориями, провоцирующими ожирение с его типичными последствиями.

Семейные неурядицы также часто становятся источником стрессов, обусловливающим развитие неврозов и связанных с ними заболеваний. К этому необходимо добавить, что именно конфликтные отношения в семье являются одной из лидирующих причин суицидов, особенно среди женщин и подростков.

Росту заболеваемости и травматизма способствуют и микросоциальные факторы, определяемые характерологическими особенностями самих индивидов, которые позволяют себе опасные увлечения и непродуманные действия. Так, отдельные молодые люди в поисках острых ощущений создают сообщества, в которых практикуется совершение опасных для здоровья действий, например руфинг (прогулки по крышам высотных зданий) или зацепинг (проезд снаружи подвижного железнодорожного состава). Так же легкомысленно (часто по складу своей натуры) отдельные лица могут относиться и к соблюдению правил техники безопасности в быту и на производстве, что может приводить к самым печальным последствиям, причем не только для них самих, но и для окружающих.

С легкомыслием (неспособностью и/или нежеланием предвидеть грозящую опасность) можно связать и большинство случаев первого знакомства индивида с алкоголем и ПАВ, которое в конечном счете может привести к развитию хронического алкоголизма, наркомании или токсикомании.

В заключение отметим, что влияющие на здоровье социальные болезнетворные факторы часто взаимосвязаны и действуют совокупно, усугубляя действие многих других патогенных агентов.

Резюме

Повреждающее действие на организм физических патогенных факторов

Механические факторы могут оказывать как местное, так и общее повреждающее действие на организм. Повреждающее действие определяется силой и продолжительностью действия механического фактора, площадью соприкосновения с травмирующим агентом и прочностью биологических тканей.

Действие низких температур может приводить к местному (обморожения) и общему охлаждению организма. Патогенез обморожения связан с изменением коллоидного состояния тканей и расстройствами микроциркуляции. При общем охлаждении (длительное действие низкой температуры) механизмы компенсации, направленные на ограничение теплоотдачи (спазм сосудов, ослабление дыхания, уменьшение потоотделения) и повышение температуры тела (мышечная дрожь, усиление гликогенолиза, повышение основного обмена), истощаются, наступает торможение ЦНС с последующим угасанием всех жизненных функций.

Действие высоких температур может вызывать ожоги, ожоговую болезнь и перегревание организма. Механизм термических ожогов связан с коагуляцией белков и некрозом клеток и тканей. Ожоговая болезнь развивается при ожогах более 10–15% поверхности тела и протекает в четыре стадии. Перегревание (экзогенная гипертермия) — повышение температуры тела из-за накопления тепла при действии высокой температуры окружающей среды и затруднении процессов теплоотдачи.

Выраженность повреждения *электрической травмой* определяется физическими параметрами тока (переменный или постоянный), его силой и напряжением, частотой (у переменного тока), путем и продолжительностью прохождения через тело, сопротивлением тканей и состоянием общей реактивности организма. Электротравма может вызвать местные (ожоги) и общие изменения в организме.

Ионизирующая радиация представляет собой волновые и корпускулярные потоки высоких энергий, которые, проникая в облучаемую среду, вызывают ионизацию. Первичное действие ионизирующей радиации на уровне молекул и атомов состоит в возбуждении и ионизации молекул органических и неорганических соединений, воды и растворенных в ней субстанций. Выраженность радиационного повреждения зависит от фазы клеточного цикла.

Местное действие ионизирующей радиации, в зависимости от поглощенной дозы, может проявляться как эритемой так и тяжелыми лучевыми ожогами. При общем облучении в дозе 1–10 Гр возникает (костномозговая) форма острой лучевой болезни. В диапазоне доз 10–20 Гр развивается кишечная, 20–80 Гр — токсемическая и свыше 80 Гр — церебральная форма лучевой болезни. При длительном облучении организма малыми дозами развивается хроническая лучевая болезнь.

Одноразовое избыточное УФ-облучение лишенной загара кожи вызывает ее фотохимический ожог, сопровождаемый развитием эритемы и волдырной реакции. Действие на непокрытую голову прямых солнечных лучей может стать причиной солнечного удара, который нередко возникает при длительном пребывании на пляже.

Патогенный эффект лазерного излучения связывают с возбуждением атомов и индукцией свободнорадикальных реакций, которые повреждают белковые структуры, инактивируют ферменты или вызывают изменение их специфической активности.

Действие шума, превышающее громкость 80 дБ, является болезненным для организма. Специфическое действие шума связано с нарушениями функции слухового анализатора. Неспецифическое действие шума на организм человека связано с вовлечением в ответную реакцию коры головного мозга, гипоталамуса и спинного мозга.

Биологический эффект *ультразвука* обусловлен его механическим, тепловым и физико-химическим действием.

Болезнетворный эффект *повышенного барометрического давления* связан с сатурацией. При возвращении из области повышенного барометрического давления к обычным условиям происходит *десатурация,* что приводит к кессонной болезни.

Болезнетворное действие *пониженного барометрического давления* (гипобарии) обусловлено снижением воздействующего атмосферного давления (декомпрессией) и уменьшением парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе.

Основными патогенными факторами *космического полета* являются: ускорения и оказываемые ими перегрузки на динамическом участке полета, т.е. на старте и при приземлении космического корабля; невесомость в орбитальном полете; радиационные и стрессорные воздействия.

Действие на организм химических патогенных факторов

Воздействующие агрессивные *химические вещества* могут вызывать наружные повреждения, сопровождаемые местными воспалительными и некробиотическими изменениями в сочетании с общетоксическими явлениями. При попадании ядовитых веществ внутрь организма возникают отравления. По *остроте течения* принято выделять: острые, подострые, хронические отравления. С учетом органотропности различают: нейротропные, кардиотропные, пульмонотоксические, гепатотропные, нефротоксические, гемоглобинотропные, тканевые яды.

Роль биологических патогенных факторов

Потенциально опасные *биологические агенты* с учетом их размеров можно разделить на макро- (дикие и домашние животные, рептилии, насекомые) и микропатогены (прионы, вирусы, бактерии, риккетсии, микоплазмы, простейшие, грибы).

Роль социальных патогенных факторов

Социальные болезнетворные факторы — любые социальные явления, которые создают предпосылку (условия) к росту заболеваемости. Все социальные болезнетворные факторы можно условно разделить на макро- и микросоциальные.

Вопросы и задачи для повторения

Повреждающее действие на организм физических патогенных факторов

1. Факторы, определяющие патогенность воздействующего на организм внешнего агента.
2. Классификация патогенных агентов внешней среды.
3. Местные и общие последствия механической травмы.
4. Местные и общие эффекты действия на организм низких и высоких температур.
5. Факторы, определяющие тяжесть получаемой электротравмы, ее проявления.
6. Природа радиационного воздействия на организм, факторы, определяющие его характер и тяжесть.
7. Особенности клинических проявлений острой (костномозговой, кишечной, токсемической, церебральной) и хронической лучевой болезни.
8. Отдаленные последствия радиационного облучения.
9. Механизмы местного и общего повреждающего действия ультрафиолетового облучения и излучения лазеров.
10. Механизмы патогенного действия шума и ультразвука.
11. Механизмы патогенного действия повышенного и пониженного барометрического давления.
12. Патогенные факторы, проявляющие себя в условиях космического полета, механизмы повреждающего воздействия.

Действие на организм химических патогенных факторов

1. Классификация химических болезнетворных факторов с учетом их органотропности.

Роль биологических патогенных факторов

1. Классификация биологических болезнетворных факторов, примеры макро- и микропатогенов.
2. Особенности болезнетворных эффектов инфекционных агентов, пути их попадания в организм, факторы, влияющие на вероятность возникновения инфекционного заболевания при заражении.

Роль социальных патогенных факторов

1. Макросоциальные факторы, влияющие на заболеваемость, примеры.
2. Микросоциальные факторы, влияющие на заболеваемость, примеры.

Задача 1

В первые 30 мин пребывания летчика на высоте 8000 м произошла разгерметизация кабины. У летчика появились признаки высотной декомпрессионной болезни: общая слабость, головокружение, тошнота, тахикардия, повышение артериального давления, одышка, парестезии, кожный зуд, мышечно-суставные и загрудинные боли, нарушение зрения.

Объясните механизм происхождения этих симптомов.

Задача 2

У мальчика 12 лет после длительного пребывания на солнце с непокрытой головой появилось общее возбуждение, гиперемия лица, участился пульс, повысилось АД и температура тела до 39 °С.

1. Какое нарушение терморегуляции наблюдается у мальчика?
2. Чем отличается это нарушение терморегуляции от гипертермии?
3. Каковы механизмы наблюдаемых патологических проявлений?

Болезнетворное действие психоактивных веществ на организм человека

7

7.1. Медико-социальное значение злоупотребления психоактивными веществами 143
7.2. Механизмы токсического действия этанола 144
7.2.1. Патофизиологическая характеристика хронического алкоголизма 146
7.2.2. Полиорганные последствия хронического алкоголизма 150
7.3. Патогенетические механизмы наркоманий и токсикоманий 155
7.4. Принципы терапии острого отравления этанолом. Лечение и профилактика зависимости от психоактивных веществ 161
Вопросы и задачи для повторения 163

7.1. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ ПСИХОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Согласно дефинициям, используемым в наркологии, к психоактивным веществам (ПАВ) принято относить те, которые формируют патологическое привыкание, оказывают стимулирующее или депрессивное воздействие на ЦНС, вызывают галлюцинации или нарушения моторной функции, мышления, поведения, восприятия, эмоционального настроя и прием которых может представлять собой угрозу для здоровья и социальную проблему. Среди наиболее распространенных ПАВ выделяют этанол, входящий в состав алкогольных напитков, злоупотребление которыми ассоциируется с риском развития хронического алкоголизма.

Хронический алкоголизм (син.: алкогольная токсикомания, алкогольная болезнь, этилизм) — распространенное в мире хроническое заболевание, характеризующееся патологическим влечением к спиртным напиткам с развитием абстинентного («похмельного») синдрома при прекращении употребления алкоголя, а в далеко зашедших случаях — стойкими соматоневрологическими расстройствами и психической деградацией.

Согласно международному классификатору МКБ-10, хронический алкоголизм — это сочетание соматических, поведенческих и когнитивных нарушений, при которых употребление алкоголя начинает занимать 1-е место в системе ценностей индивидуума.

Наркомания — психическая и физическая зависимость от психоактивных веществ, включенных в список наркотиков.

Токсикомания — злоупотребление веществами, не относящимися к наркотикам.

Одним из вариантов токсикомании является алкоголизм, который в силу сложившихся традиций достаточно широкого легального использования спиртосодержащих напитков принято выделять в отдельную нозологическую единицу.

Медико-социальное значение алкоголизма, наркоманий и токсикоманий определяется их значительной распространенностью, представляющей серьезную угрозу для здоровья населения в целом. Сейчас в России зарегистрировано более 2 млн людей, страдающих хроническим алкоголизмом, но реальное их количество может достигать 5% населения, т.е. около 7,5 млн человек. Для начала XXI в. характерно также увеличение потребления наркотических и токсичных веществ, в результате чего число официально зарегистрированных наркозависимых лиц к 2017 г. достигло 820 тыс. человек. При этом актуальной проблемой стало заметное «омоложение» наркозависимых субъектов и значительное увеличение среди потребителей ПАВ числа женщин. Также отмечается возрастание среди наркоманов носителей ВИЧ-инфекции, вирусов гепатитов (A, B, C, D, E, F), возбудителей туберкулеза и других хронических инфекций, приводящих к ускорению и утяжелению инвалидизации больных, сокращению продолжительности жизни и высокой смертности. Однозначно можно утверждать, что распространенность потребления ПАВ имеет тенденцию к постоянному росту. Многие наркозависимые употребляют более одного типа психоактивных веществ.

Высокая частота хронического алкоголизма, наркомании и токсикомании создает не только медицинскую проблему, связанную с лечением пациентов с такими заболеваниями, но и сопровождается тяжелыми социальными, криминальными и экономическими последствиями. Хорошо известно, что значительная часть лиц, страдающих пристрастием к алкоголю, наркотическим и токсичным веществам, неизбежно выключается из экономических отношений, пополняя асоциальный и криминальный слой общества. Это способствует как росту числа преступлений, совершаемых в состоянии алкогольного или наркотического опьянения, так и увеличению числа преступлений, связанных с изготовлением и сбытом наркотиков и нелегально производимого алкоголя, и росту общей преступности.

7.2. МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЭТАНОЛА

Эндогенный этанол относится к незаменимым метаболическим факторам, окисление которого обеспечивает до 10% всех энергетических потребностей организма. В норме концентрация этанола в крови составляет 0,1–0,3‰. В организме этиловый спирт подвергается быстрому и эффективному окислению: в печени метаболизируется до 80% его количества, в других тканях — до 10% и столько же выделяется с мочой, калом, потом и легкими. В метаболизме этанола участвуют три системы:

1) система алкогольдегидрогеназы (метаболическая переработка — 75–90% этанола);
2) микросомальная этанолокисляющая система (метаболическая переработка — 10–12% этанола);
3) система каталазы пероксисом (метаболическая переработка — 1–2% этанола).

При посредстве указанных перерабатывающих систем этанол со скоростью 5–10 мл/ч (в перерасчете на чистый этиловый спирт) превращается в ацетальдегид, который под влиянием фермента ацетальдегиддегидрогеназы метаболизируется в угольную кислоту, распадающуюся в итоге на H_2O и CO_2.

В организме этанол способен воздействовать на различные органы и системы. Это связано с его физико-химическими особенностями, благодаря которым он смешивается с водой в любых соотношениях. Этанол очень легко растворяется в липидах, беспрепятственно проходит через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. В результате его взаимодействия с гидрофобными участками липопротеидов повышается текучесть наружных клеточных слоев, что сопровождается нарушением работы мембранных насосов (K^+/Na^+- и Ca^{2+}-АТФ-аз) и других поверхностных ферментных систем. В связи с повышенным сродством этанола к липидам при алкогольном отравлении страдают прежде всего органы, богатые липопротеидными структурами. Так, в экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что после введения этанола в организм, если его концентрацию в крови принять за единицу, то в печени она составит 1,5, а в головном мозге — 1,75.

Реакция ЦНС на этанол при его однократном приеме у здоровых лиц зависит от дозы и индивидуальной переносимости этилового спирта, связанной с активностью алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы.

При концентрации этанола в крови менее 0,3‰ не обнаруживается каких-либо отклонений со стороны ЦНС.

Концентрация этанола 0,5–3,0‰ вызывает различный по выраженности эффект опьянения, для которого характерен симптомокомплекс, связанный с ослаблением центрального торможения.

При концентрации этанола в крови 0,5–1,5‰ отмечается развитие эйфории, в основе которой лежат биохимические изменения, обусловленные повышенными концентрациями ацетальдегида. Ослабление центрального торможения связано с начинающимися нарушениями в работе мембранной K^+/Na^+-АТФ-азы в тормозных нейронах ЦНС.

При концентрации этанола 1,5–3,0‰ отмечается резкое повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, увеличивается выделение ацетилхолина, уменьшается выделение адреномедиаторов. Именно активацией парасимпатического отдела вегетативной нервной системы объясняются наблюдаемые при опьянении усиление рвотного рефлекса, слюнотечение, усиление перистальтики, ослабление гладкомышечных сфинктеров ЖКТ и мочеполовой системы, сопровождаемое непроизвольной дефекацией и мочеиспусканием. Со временем при постоянном употреблении алкоголя снижается скорость окисления глюкозы, утилизации АТФ, синтеза белков и липидов нейроглии, что становится причиной органических дегенеративных изменений в ЦНС.

Концентрация этанола в крови 3,0–5,0‰ вызывает тяжелое опьянение (по сути, острое отравление) независимо от индивидуальной переносимости этилового спирта. Происходит глубокое угнетение ЦНС, клинически выражающееся в ступорозном состоянии, сменяющемся потерей сознания. В ЦНС отмечается

ряд биохимических изменений: угнетение тканевого дыхания, снижение активности окисления глюкозы и утилизации АТФ, резкое повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, еще более возрастающее выделение ацетилхолина, приводящее к снижению артериального давления, резкой брадикардии; происходит увеличение выделения ГАМК в синапсах тормозных нейронов, значительно падает активность K^+/Na^+- и Ca^{2+}-АТФ-аз.

Концентрация этанола более 5,0‰ несовместима с жизнью. В таких концентрациях этанол вызывает в ЦНС биохимические сдвиги, угнетающие ферменты, отвечающие за тканевое дыхание и фосфорилирование. Это сопровождается глубокими нарушениями работы жизненно важных органов вследствие практически полного прекращения их регуляции со стороны ЦНС, что, собственно, и становится причиной смерти.

7.2.1. Патофизиологическая характеристика хронического алкоголизма

Постоянный прием алкоголя, создающий концентрацию этанола в крови более 0,5‰, со временем может привести к развитию хронического алкоголизма. В ряду событий от первого знакомства со спиртными напитками до конечной стадии хронического алкоголизма можно выделить несколько этапов:

1) умеренное (эпизодическое) употребление алкоголя;
2) злоупотребление спиртными напитками (бытовое пьянство);
3) хронический алкоголизм, в проявлении которого выделяют три стадии.

Бытовое пьянство по отношению к хроническому алкоголизму рассматривается как предболезнь. Переход постепенно усугубляющегося бытового пьянства (предболезни) в хронический алкоголизм (болезнь) констатируется при наличии трех симптомов:

1) нарастающий при бытовом пьянстве симптом желательности алкоголизации трансформируется в неподконтрольное воле пациента влечение к регулярным приемам алкоголя (больные перестают искать повод для приема спиртных напитков и потребляют их без каких-либо ссылок на внешние обстоятельства);
2) постепенно утрачиваемое при усугублении бытового пьянства чувство меры при потреблении алкоголя переходит в полную утрату количественного контроля из-за потери ощущения насыщения алкоголем (больные стремятся к потреблению всего имеющегося запаса алкоголя, остановить на время их может лишь исчерпание таких запасов или состояние глубокого опьянения, лишающее возможности продолжать прием алкоголя);
3) утрачивается воля к отказу от приема алкоголя (алкоголь употребляется даже тогда, когда пациент осознает, что ситуация этого категорически не позволяет).

При прогрессировании хронического алкоголизма (после его формирования как болезни) выделяют три стадии (*табл. 7.1*).

Главным признаком *I стадии хронического алкоголизма* является формирование алкогольного стиля жизни, при котором ведущей смыслообразующей потребностью становится употребление спиртного. Пьянство становится главной мотивирующей силой, основным содержанием жизни. Круг интересов резко сужается

Табл. 7.1. Стадии хронического алкоголизма

Стадия	Признак
Первая	Наличие психической зависимости от алкоголя. Нарастание толерантности к этанолу (постоянно увеличивается объем разового потребления алкоголя для достижения прежнего эффекта). Проявления физической зависимости (абстинентного синдрома) отсутствуют
Вторая	Появляется абстинентный синдром, отражающий развитие физической зависимости от алкоголя. Толерантность к этанолу достигает максимума. Вне алкоголизации (в периоды «случайной» трезвости) отмечаются стойкие эмоционально-психические нарушения в виде депрессии и угнетения настроения (дисфория). Прогрессируют признаки алкогольной деградации (нарушения памяти, утрата ценностных ориентиров, ослабление интеллекта). Могут возникать алкогольные психозы. Соматические расстройства становятся труднообратимыми. Усугубляется социальная дезадаптация
Третья	Отмечается снижение толерантности к алкоголю (амнезии опьянения наступают даже после приема незначительных доз этанола). Проявления абстинентного синдрома становятся максимально тяжелыми. Алкогольная деградация сопровождается органическими поражениями ЦНС. Учащаются алкогольные психозы. Соматические расстройства характеризуются необратимостью. Отмечается глубокая социальная дезадаптация, трудоспособность практически утрачивается

(что особенно контрастно проявляется у людей достаточно образованных), начинается личностная и профессиональная деградация, оказывающая все более заметное негативное влияние на трудоспособность и социальное функционирование. Это характеризует психическую зависимость от алкоголя, появление которой и позволяет поставить диагноз I стадии хронического алкоголизма. На I стадии хронического алкоголизма абстинентного синдрома еще не наблюдается, хотя появляются стертые вегетососудистые реакции, субдепрессивное настроение, которые могут купироваться неспецифическими средствами (крепким чаем, холодным душем и др.).

Для *II стадии хронического алкоголизма* характерно выдвижение на первый план биологических механизмов заболевания. Происходят окончательное уплощение и деформация личности алкоголика. Влечение к алкоголю в этой стадии носит навязчивый характер, отражающий возникновение физической зависимости, выражающейся в появлении абстинентного синдрома — очевидных соматовегетативных и психических нарушений в периоде протрезвления, снимаемых только приемом очередной дозы алкоголя (опохмелье).

В *III стадии хронического алкоголизма* зависимость от алкоголя принимает витальные черты, потребность в спиртном становится в один ряд с потребностью в пище, сне и т.д. Нормальная жизнедеятельность вне алкоголизации просто невозможна. Состояние опьянения лишено индивидуальных черт, нет повышения настроения и стимулирующего эффекта. Интоксикация алкоголем лишь

стабилизирует психосоматические функции. Абстинентный синдром сопровождается наиболее выраженными соматовегетативными и неврологическими расстройствами.

С точки зрения патофизиологии, развитие феномена психической зависимости от алкоголя связано с нарушениями биохимических процессов в ЦНС, вызванными избытком ацетальдегида, уровень которого кратковременно повышается в крови после каждого очередного приема экзогенного этанола. Ацетальдегид путем конденсации с дофамином способен образовывать сальсолинол и тетрагидропапаверолин, а при взаимодействии с серотонином — гармалин, которые обладают морфиноподобной активностью. Эти вещества воздействуют на опиатные рецепторы гипоталамического центра удовольствия, индуцируя эйфорию при приеме алкоголя, и формируют патологическую привязанность к нему, обозначаемую как психическая зависимость от этанола. Таким образом, возникает порочный круг формирования *психической зависимости* от алкоголя (*рис. 7.1*).

Важно знать

Прием алкоголя → образование повышенных концентраций ацетальдегида → образование сальсолинола, тетрагидропапаверолина, гармалина → стимуляция гипоталамического центра удовольствия (эйфория) → побуждение к новым приемам алкоголя.

Развитие *физической зависимости* от этанола обусловлено образованием еще одного порочного круга (см. *рис. 7.1*).

Важно знать

Повторяющиеся приемы алкоголя → перестройка работы нейромедиаторных систем ЦНС (повышение толерантности к этанолу) → возникновение абстинентного синдрома при отмене очередного приема алкоголя → побуждение к повторным приемам алкоголя с целью прекращения/недопущения проявлений алкогольной абстиненции.

Прогрессированию физической зависимости способствуют два тесно связанных процесса: повышение толерантности к этанолу; развитие абстинентного синдрома.

1. *Повышение толерантности к этанолу*. Суть этого процесса состоит в выработке приспособительных реакций организма на повторяющиеся приемы алкоголя. Развивающиеся при этом в ЦНС процессы прямо противоположны тем, которые вызываются этанолом:

- усиливается синтез адреномедиаторов;
- уменьшается чувствительность холинорецепторов;
- снижается активность синтеза ГАМК;
- возрастает синтез новых молекул K^+/Na^+- и Ca^{2+}-АТФ-аз.

Перечисленные аварийные меры позволяют организму в какой-то мере приспособиться к периодически возникающему повышению уровня этанола. Однако при полной отмене приема этилового спирта эти же процессы стано-

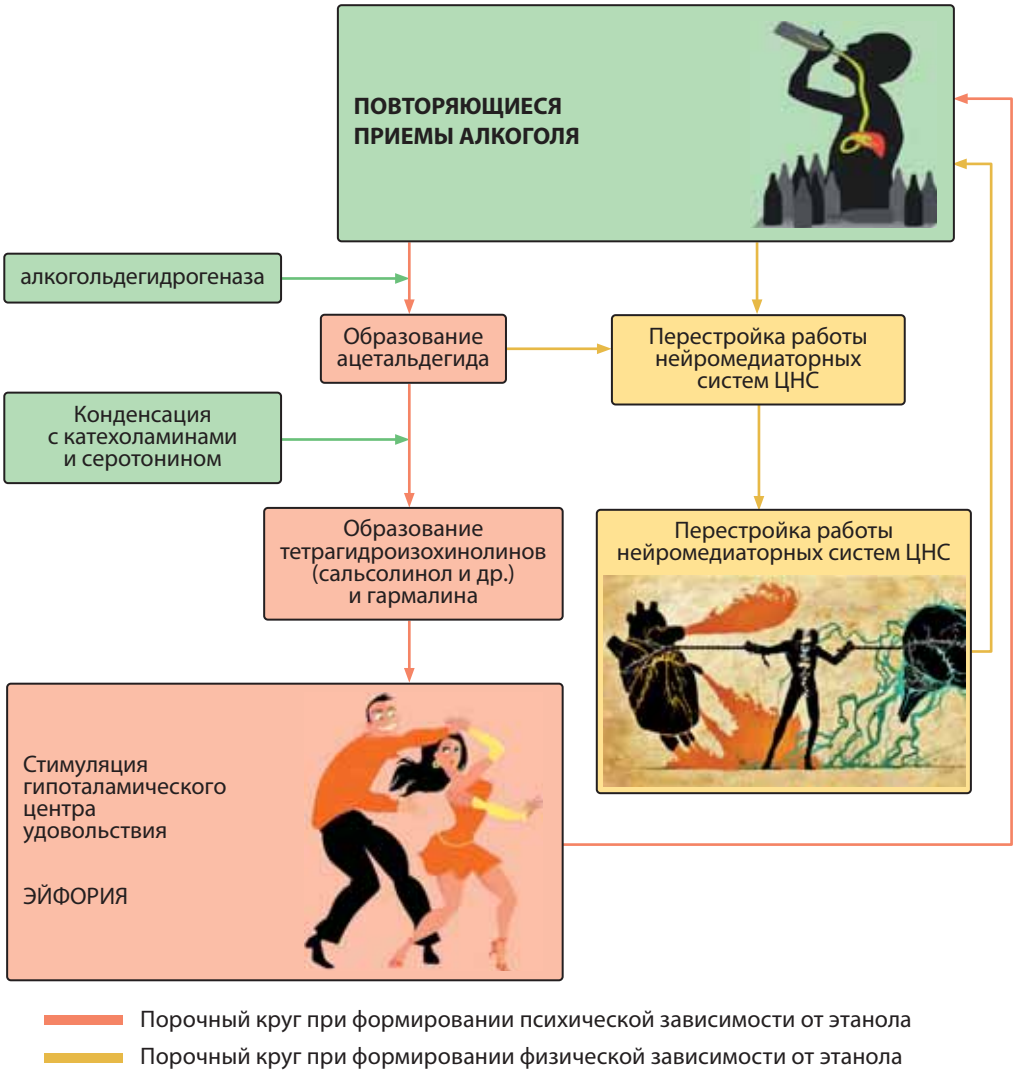


Рис. 7.1. Формирование психической и физической зависимости от этанола при хроническом алкоголизме

вятся для организма отрицательными, поскольку именно они индуцируют развитие абстинентного синдрома.

2. *Абстинентный синдром*. Механизм абстинентного синдрома состоит в том, что перестроившиеся в период формирования повышенной толерантности к этанолу биохимические процессы в ЦНС продолжают протекать по-прежнему, в то время как противостоящие им эффекты повышенных концентраций этанола исчезают при отмене его приема. В результате происходит резкое нарушение в балансе нейротрансмиттеров, проявляющееся в резкой активации тонуса симпатического отдела (усиление образования адреналина, дофамина, глутамата) при

Табл. 7.2. Отклонения в работе нейромедиаторных систем ЦНС при разовом приеме разных доз этанола и при абстинентном синдроме

Нейромедиаторные системы головного мозга	Активность эффектов нейромедиаторов в разных клинических ситуациях		
	Разовый прием алкоголя		Эффект прекращения привычной алкоголизации на фоне сформировавшейся физической зависимости от этанола ↓ АБСТИНЕНТНЫЙ СИНДРОМ
	малая доза (30–50 мл)	большая доза (300–500 мл)	
Дофаминергическая	↑	↓	↑↑↑
Адренергическая	↑	↓	↑↑↑
Серотонинергическая	↑	↓	↓↓
ГАМК-ергическая	↓	↑↑↑	↓↓
Глутаматергическая	↑	↓	↑↑
Холинергическая	↓	↑↑	↓

одновременном ослаблении тормозных ГАМК-, серотонин- и холинергических эффектов (*табл. 7.2*).

Клинически это выражается в развитии тахикардии, артериальной гипертензии, ангиоспазмов (вызывающих сильнейшие головные боли и боли в сердце), возбуждении, сопровождающемся агрессивностью и субъективным чувством тревоги. Все эти нарушения могут быть купированы лишь очередным приемом алкоголя.

7.2.2. Полиорганные последствия хронического алкоголизма

Алкогольная зависимость характеризуется высокой летальностью, что связано не только с большим травматизмом, сопровождающим опьянение, но и с такими осложнениями хронического алкоголизма как цирроз печени, язвенная болезнь, кардиомиопатия, а также множество других хронических заболеваний, в той или иной мере поражающих практически все жизненно важные системы (*табл. 7.3*). Приходится констатировать, что в последние два десятилетия в общей структуре причин смертности доля летальных исходов, прямо или косвенно связанных с длительным приемом алкоголя, составляет не менее 30% среди мужчин и 17% среди женщин.

По современным представлениям, полиорганная недостаточность при хроническом алкоголизме ассоциируется с прогрессирующими морфологическими изменениями в виде склеротических, дистрофических и атрофических процессов. На клеточном уровне этанол вызывает флюидизацию (повышение текучести) мембран и ингибирует мембраносвязанные ферменты. Это объясняется тем, что молекулы этанола могут ослаблять силы притяжения между липидами в клеточной мембране, из-за чего они обретают способность свободно перемещаться в пределах жирового бислоя. Мембрана клетки при этом теряет свою структурную орга-

низацию и жесткость, становится менее вязкой и более текучей и проницаемой. По этой причине нарушаются все функции мембран (барьерная, транспортная, регуляторная), что становится причиной последующих многочисленных структурных и функциональных расстройств во многих органных системах.

Табл. 7.3. Заболевания, провоцируемые хроническим алкоголизмом

Поражаемая система	Клинические проявления
Желудочно-кишечный тракт	Гепатомегалия, алкогольный гепатит, алкогольный цирроз Острый и хронический панкреатит Алкогольный эзофагит Гастрит атрофический, геморрагический; увеличенный риск развития язвенной болезни желудка Энтерит
Сердечно-сосудистая система	Алкогольная миокардиодистрофия (гипертрофия и дистрофия кардиомиоцитов, кардиомегалия, нарушения ритма и проводимости сердца) Ишемическая болезнь сердца Артериальная гипертензия Потенцирование атеросклеротических поражений артерий головного мозга и магистральных артерий Повышение давления в портальной системе при циррозе (частое последствие — развитие кровотечений из расширенных вен желудка и пищевода)
Центральная и периферическая нервная система	Абстинентный синдром (вегетативные и психические нарушения на фоне избытка дофамина и глутамата при недостатке ГАМК и серотонина в мозге) Синдром лобной атрофии (прогрессирующее атрофическое поражение коры полушарий, проявляющееся деградацией личности) Синдром мозжечковой деградации (мозжечковые расстройства, проявляющиеся атаксией, дисметрией, неустойчивостью походки) Алкогольная амблиопия (расстройство центрального зрения под влиянием этанола) Алкогольная деменция (первичная атрофия нервных клеток, расширение желудочков мозга, сопровождаемые снижением интеллекта) Корсаковский синдром (при генетическом дефиците ферментов обмена тиамина; проявляется расстройствами зрения, памяти, атаксией)
	Алкогольная полинейропатия (разрушение аксонов и миелиновых оболочек при дефиците витаминов группы В) Миопатический синдром (последствие алкогольной полинейропатии и прямого токсического эффекта этанола на мышцы)
Красная кровь, система гемостаза, иммунная система	Мегалобластические анемии (при нарушении всасывания витаминов B_9 и B_{12} на фоне алкогольиндуцированных изменений в ЖКТ) Железодефицитные анемии (при нарушении всасывания железа в ЖКТ и/или переноса железа при дефиците трансферрина при поражениях печени) Геморрагический синдром (из-за нарушения образования факторов свертывания крови печеночного происхождения и всасывания витамина *K*) Вторичный иммунодефицит на фоне общих обменных нарушений

► *Продолжение табл. 7.3 на с. 152*

Табл. 7.3. *(Продолжение)*

Дыхательная система	Бронхиты, трахеиты (из-за выделения этанола через легкие) Пневмония (из-за аспирации пищи или рвотных масс при опьянении; при снижении общей резистентности из-за ослабления иммунной системы и нарушения обменных процессов)
Мочевыделительная система	Острый гломерулонефрит (токсическое действие этанола, ацетальдегида или разного рода суррогатов при остром отравлении) Хронический гломерулонефрит (последствие острого гломерулонефрита; прогрессирующее склерозирование почечных сосудов) Пиелонефрит (активация инфекции в мочевыводящих путях на фоне алкогольиндуцированного снижения иммунитета)
Репродуктивная система, влияние на потомство	У мужчин: снижение половой функции (импотенция) У женщин: нарушение течения беременности (увеличение частоты выкидышей и мертворождений) Алкогольный синдром плода (пороки развития, умственная отсталость, повышенный риск развития алкогольной болезни в постнатальном периоде)

Для хронического алкоголизма типично повышение образования пролина, участвующего в синтезе коллагена, что потенцирует процесс склерозирования артериального русла и ослабляет микроциркуляцию. А уменьшение тканевого кровоснабжения ведет к прогрессированию гипоксии и связанных с ней дистрофических процессов, способствующих фиброзу, что особенно выражено в печени. Параллельно в печени активная работа алкогольдегидрогеназы сопровождается значительным уменьшением внутриклеточного $НАД^+$, что имеет своим последствием замедление многих окислительно-восстановительных процессов, в которых используется этот кофактор. Одним из последствий этого является торможение ресинтеза глюкозы из аминокислот из-за блокады этанолом образования пирувата из молочной кислоты. По этой причине тяжелый алкогольный эксцесс может осложняться выраженной гипогликемией, переходящей в гипогликемическую кому. В гепатоцитах повышение концентрации $НАДН^+$ и ослабление неогликогенеза сопровождается увеличением синтеза триглицеридов, которые распадаются на глицерин и жирные кислоты. Однако из-за дефицита $НАД^+$ глицерин не может трансформироваться в глюкозу и в этих условиях в печени вновь синтезируются триглицериды. Вместе с тем при накоплении в гепатоцитах $НАДН^+$ снижается скорость окисления жирных кислот митохондриями гепатоцитов.

В результате всех этих процессов у многих больных развивается жировой гепатоз и стеатоз, которые со временем трансформируются в алкогольный гепатит и цирроз. Нарастанию фиброза печени способствует также снижение интенсивности распада коллагена из-за недостаточной активности коллагеназ в связи с уменьшением содержания в печени металлопротеиназ.

Нарушенные обменные процессы в гепатоцитах значительно меняют метаболизм в других органах, прежде всего в ЦНС и сердце, что связано с воздействием

на них многочисленных токсинов, которые не были переработаны в печени при снижении ее дезинтоксикационной функции. В клетках печени, головного мозга и миокарда нередко обнаруживается алкогольный гиалин — специфический белок, формирующий так называемые тельца Мэллори. Алкогольный гиалин возникает из-за сбоев в белково-синтетических процессах и обладает сильными антигенными свойствами, провоцирующими аутоиммунное повреждение тех клеток, в которых он накапливается. Кроме того, развитию алкогольной энцефалопатии, полиневропатии и кардиомиопатии могут способствовать также и нарушения в обмене витаминов группы В и никотиновой кислоты. Это может быть следствием уменьшения усвоения из пищи витаминов, а также микроэлементов при сопровождающих хронический алкоголизм атрофических изменениях в кишечнике и нарушении образования пищеварительных ферментов в печени и поджелудочной железе.

В желудке при хроническом алкоголизме создаются условия, способствующие развитию язвенных дефектов слизистой. Предпосылками для этого являются ослабление репаративных процессов из-за недостаточного кровоснабжения при прогрессирующем артериолосклерозе, усиление секреции гастрина и повышение кислотности желудочного сока. Также язвообразованию при хроническом алкоголизме способствуют снижение продукции защитной слизи, нарушение иннервации желудка (в связи с развитием алкогольной энцефало- и полинейропатии), а также ослабление местного иммунитета, обеспечивающего защиту от микробного фактора, связанного с эффектами *H. pylory*.

В поджелудочной железе длительный прием этанола провоцирует дисбаланс между синтезом белкового секрета, продукцией воды и бикарбонатов. В результате в протоках железы образуются белковые преципитаты, содержащие соли кальция. Обструкция протоков и рефлюксы в них дуоденального содержимого способствуют развитию хронического панкреатита с его негативными последствиями для белкового, жирового, витаминного и водно-минерального обмена.

В легких по мере прогрессирования хронического алкоголизма формируется пневмосклероз и обструктивная эмфизема легких. Поражения легких, как правило, сопровождаются хроническим обструктивным бронхитом, который почти не поддается терапии. Длительное воздействие алкоголя ведет к дегенеративным изменениями в мерцательном эпителии бронхов, из-за чего страдает защита легких от патогенных агентов. По этой причине у лиц с алкогольной зависимостью в 2 раза чаще развивается бактериальная пневмония. У них также нередко возникает и тяжело протекает туберкулез легких. Развитию легочных инфекций способствует также постепенное угнетение под влиянием алкоголя иммунных функций.

В почках длительное воздействие этанола и особенно ацетальдегида может сопровождаться дистрофией эпителия канальцев. Нарушения в фосфорно-кальциевом обмене, сопровождаемые увеличением выведения с мочой кальция, фосфатов, способствуют развитию мочекаменной болезни. Особенно часто у пациентов с хроническим алкоголизмом обнаруживают хронический пиелонефрит, который сопровождает мочекаменную болезнь и/или ассоциируется со снижением имму-

нитета. Может также отмечаться нефротический синдром, обусловленный, как полагают, расстройствами белкового и липидного обмена в печени.

Алкоголь оказывает прямое токсическое действие на систему коагуляции. У больных хроническим алкоголизмом отмечается изменение структуры, формы и функциональной активности тромбоцитов, а также ослабление их образования в костном мозге из-за дефицита фолиевой кислоты. Одновременно уменьшается продукция тромбоксана, протромбина и фибриногена. Результатом этих процессов становится понижение свертываемости крови. Однако этанол способствует образованию эндогенных антикоагулянтов (антитромбина III, плазминогена), что приводит к противоположному эффекту, т.е. к тромбофилии. По этой причине у страдающих алкогольной зависимостью наблюдают не только геморрагические осложнения, но и проявления аномальной активации тромбообразования в виде поверхностных и глубоких венозных тромбозов, тромбоэмболии, а иногда и ДВС-синдрома.

Доказано, что продолжительное злоупотребление алкоголем снижает иммунологическую реактивность прежде всего из-за изменения рецепторов цитомембраны антигенраспознающих клеток. Кроме того, под влиянием этанола, и в особенности ацетальдегида, ослабляется защитная функция макрофагов и нейтрофилов, уменьшается их подвижность и фагоцитарная активность, а также продукция ими бактерицидных веществ и цитокинов. Во II и особенно в III стадии хронического алкоголизма усугубляются признаки лимфопении. Торможение образования лимфоцитов при этих стадиях заболевания связывают с усилением образования глюкокортикоидов в надпочечниках и некоторых ферментов, в частности аргиназы. Возникающий при хроническом алкоголизме иммунодефицит объясняет тяжелое и рецидивирующее течение различных инфекционных процессов, особенно пневмонии, пиелонефрита, фурункулеза и туберкулеза.

Усугубляющиеся под влиянием этанола и ацетальдегида изменения в гипоталамо-гипофизарной системе у мужчин становятся причиной как эректильной дисфункции (импотенции), так и секреторного бесплодия из-за нарушения функции клеток Сертоли и угнетения сперматогенеза. У женщин хронический алкоголизм нередко приводит к выкидышам, что, вероятно, связано со своего рода защитной реакцией организма, который пытается таким образом предупредить возможность развития плода с хромосомными аномалиями. Тем не менее из-за нарушения контроля своего поведения и неспособности к составлению обоснованных репродуктивных планов страдающие алкоголизмом лица нередко реализуют свою репродуктивную функцию без должного осознания своей ответственности за последствия такого шага. Особо подчеркнем, что рожденные от алкоголиков дети часто становится большой проблемой для общества. Это связано как с состоянием здоровья таких детей (этанол в эмбриональном периоде достоверно увеличивает частоту всех типов пороков развития и последующее умственное отставание в постнатальном периоде), так и с уклонением родителей-алкоголиков от выполнения обязанностей по надлежащему содержанию и воспитанию своего потомства.

7.3. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРКОМАНИЙ И ТОКСИКОМАНИЙ

Наркомания и токсикомания, как и хронический алкоголизм, относятся к болезням патологической зависимости, которые имеют три ведущих клинических признака:

- нарастание пристрастия к повторяющимся приемам ПАВ;
- повышение толерантности к принимаемому ПАВ, что обусловливает необходимость увеличения принимаемой дозы для достижения прежнего эффекта;
- возникновение абстинентного синдрома при прекращении приемов ПАВ.

Первый признак ассоциируется с формированием психической зависимости от ПАВ, второй и третий — с физической зависимостью от ПАВ. В отечественной наркологии злоупотребление веществом, официально внесенным в список наркотиков, трактуется как наркомания. Если употребляемое ПАВ не внесено в этот список, то злоупотребление им обозначается как токсикомания. С клинико-динамических позиций принципиальных различий между наркоманиями и токсикоманиями нет.

Таким образом, различия между наркоманиями и токсикоманиями определяется лишь юридическим критерием (*рис. 7.2*).

Наиболее распространенные наркомании и токсикомании приведены на *рис. 7.3*.

Факторы риска наркоманий и токсикоманий. Предрасполагающие факторы к развитию болезней патологической зависимости подразделяют на биологические, психологические и социальные, которые тесно переплетаются между собой и в одинаковой мере участвуют в возникновении подобных болезней.

Биологические предпосылки к развитию болезней патологической зависимости подразделяют на наследственно обусловленные и приобретенные.

Наследственные факторы риска:

- генетически детерминированное количество рецепторов, вступающих во взаимодействие с психотропными веществами, а также индивидуальные

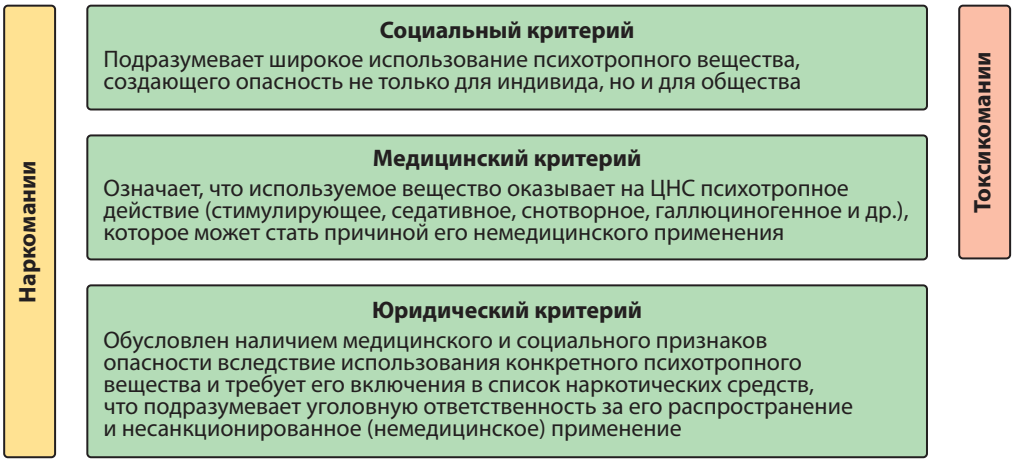


Рис. 7.2. Терминологическое определение наркомании и токсикомании

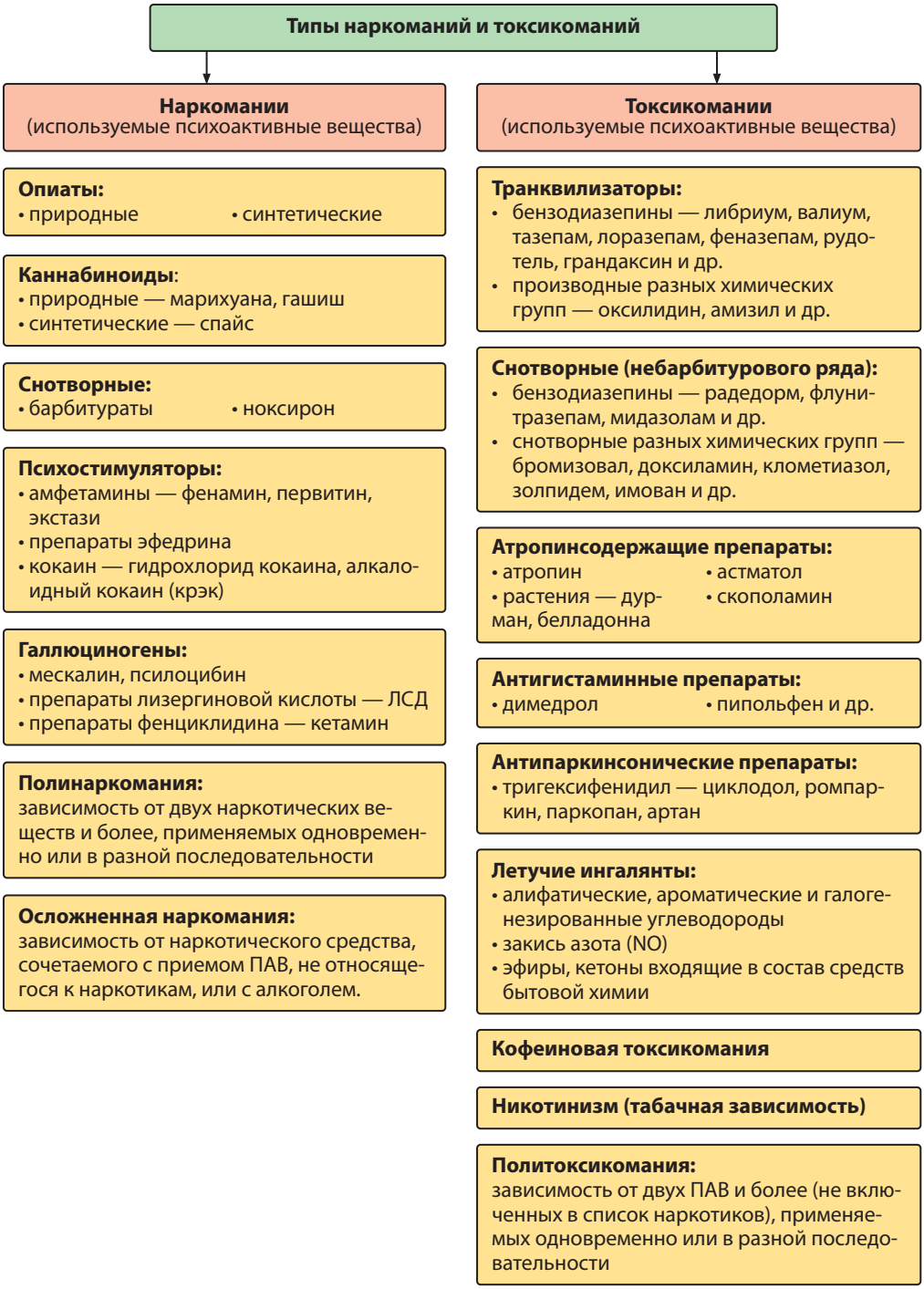


Рис. 7.3. Классификация наркоманий и токсикоманий с учетом типов используемых психоактивных веществ

особенности, регулирующие активность синтеза эндогенных психоактивных субстанций (энкефалинов, эндорфинов);
- наследуемая способность организма к продукции ферментов, регулирующих процессы метаболизма психоактивных веществ в ЦНС (дофамин-бета-гидроксилаза, моноаминоксидаза и др.).

Биологические предпосылки к формированию наркозависимости могут быть не только врожденными, но и приобретенными. Отмечается, что у отдельных лиц началу злоупотребления ПАВ способствует наличие в преморбидном фоне церебральной недостаточности, вызванной нейротравмами и нейроинфекциями в постнатальном периоде.

Психологические предпосылки к развитию болезней патологической зависимости определяются особенностями личности, для которой могут быть типичны:
- повышенная внушаемость и подчиняемость, отсутствие своего мнения;
- установки со стремлением к немедленному получению удовольствия, проявляющиеся на фоне ослабления внутренних механизмов сдерживания и контроля, т.е. склонность реализовывать любые свои желания, если это позволяет обстановка;
- повышенная тревожность, плохая психологическая переносимость физического и эмоционального напряжения;
- избыточная или, наоборот, недостаточная самооценка, препятствующая оптимальной адаптации в обществе;
- отсутствие социально-позитивных установок (незаинтересованность в учебе и труде, отсутствие ценностных ориентаций, неумение организовать свой досуг);
- склонность к искаженному усвоению морально-этических норм и правил, усиливающаяся в результате неправильного воспитания или усвоения негативных групповых норм поведения.

Среди условий, способствующих развитию нарко- и токсикоманий, определенную роль играют и *социальные факторы* (переходные периоды жизни общества, низкий материальный уровень жизни, информационные перегрузки и т.д.), создающие помехи для оптимальной адаптации личности к окружающей действительности.

Формирование психической зависимости от психоактивных веществ. Существуют два объяснения наблюдаемого при наркомании и токсикомании механизма формирования психической зависимости от ПАВ.

Согласно первой точке зрения, в организме некоторых людей может иметь место дефицит эндогенных адаптогенов (морфиноподобных веществ), выполняющих в норме роль антистрессоров, анальгетиков и эйфоригенов. Это может быть связано либо с индивидуальными генетическими особенностями, проявляющимися в виде ослабленного синтеза таких соединений, либо с частыми и длительными эмоционально-стрессовыми нагрузками, приводящими к перерасходу эндогенных адаптогенов. Таким образом, прием наркотических веществ можно рассматривать как неосознаваемую попытку искусственного восполнения эндогенных адаптогенов соединениями, способными имитировать их действие. Эта гипотеза

хорошо объясняет эффекты морфиноподобных соединений и алкоголя, но не других наркотических и токсичных веществ.

Согласно второй точке зрения, наркотические и токсичные вещества, взаимодействуя с липопротеидными компонентами клеточных мембран, вызывают их конформационные изменения, что нарушает нормальное функционирование нейронов. Воздействуя в дозах, не вызывающих тяжелых поражений нейронов, эти вещества прежде всего нарушают самые сложные нервные процессы, протекающие с одновременным и взаимосвязанным участием многих нервных клеток. К таковым относятся многие процессы активного коркового торможения, процессы тонкой регуляции работы отдельных корковых зон и подкорковых центров. При таких нарушениях возможны растормаживание центра удовольствия (индукция эйфории), несбалансированность работы чувствительных центров (индукция галлюцинаций). В более высоких концентрациях наркотики и токсичные вещества подавляют корковую активность в целом, что клинически проявляется состоянием оглушенности. Наконец, еще более высокие концентрации этих соединений угнетают работу подкорковых жизненно важных центров (дыхательного и сосудодвигательного), что часто является причиной смерти при передозировке наркотиков и токсических веществ. Данная теория хорошо объясняет эффекты барбитуратов, летучих растворителей (бензина, ацетона, нитролаков), средств для ингаляционного наркоза (закиси азота), а также этанола (учитывая его липотропность).

Ведущая роль в возникновении и становлении наркоманий и токсикоманий заключается в стимулирующем действии ПАВ на следующие эмоционально-позитивные зоны лимбической системы головного мозга:

- медиальный переднемозговой пучок;
- обонятельная луковица;
- область перегородки головного мозга;
- латеральный гипоталамус;
- бледный шар;
- срединный центр таламуса;
- некоторые структуры среднего мозга, покрышки, хвостатого ядра, миндалины;
- поясная извилина коры;
- лобная извилина коры и др.

Система мозговых структур удовольствия требует постоянного подкрепления путем получения новых порций ПАВ, которое оказывает свое специфическое действие через эндогенные субстанции — *нейромедиаторы* (*трансмиттеры*) и *нейромодуляторы* (*нейрогормоны, нейропептиды*).

К нейромедиаторам относятся: биоамины (норадреналин, дофамин, серотонин, гистамин), аминокислоты (глутаминовая и аспарагиновая кислоты, ГАМК, глицин), пуриновые нуклеотиды (АТФ и др.), пептиды: неопиоидные (вещество Р и др.) и опиоидные (энкефалины и эндорфины).

Нейромодуляторы представлены главным образом пептидами. Они обладают не столько самостоятельным физиологическим действием, сколько модифицируют эффект нейромедиаторов. Нейромодуляторы образуются в различных структурах

нейрона, а также в нейроглии и, как правило, оказывают медленно развивающееся и длительно продолжающееся тоническое действие. Эти субстанции регулируют поступление афферентной импульсации в различные структуры головного мозга. С их эффектами связывают изменения циркадных биоритмов (уровня бодрствования), памяти и процессов обучения.

Процесс формирования *психической зависимости* от психотропных веществ достаточно сложен, его следует рассматривать по видам отдельных наркоманий и токсикоманий. Однако во всех случаях наркоманы и токсикоманы проходят через фазу привыкания к ПАВ к собственно наркотическому синдрому, т.е. от психической зависимости к физической.

Вначале (при первых приемах ПАВ), в зависимости от типа высшей нервной деятельности, вида психоактивного вещества, дозы и пути его поступления в организм, а также мотивационной психологической установки, наркотик вызывает желаемый эффект — эйфорический, анальгетический, антистрессовый и т.д. Формируется предпочтительность наркотика, его начинают употреблять регулярно. Организм автоматически отвечает повышением толерантности, т.е. невосприимчивости к этому веществу за счет активации метаболизирующих систем и снижения чувствительности рецепторов к нейротрансмиттерам системы подкрепления психической зависимости от этих ПАВ, а также путем синтеза медиаторов, проявляющих конкурентный или функциональный антагонизм к ним (*рис. 7.4*).

Рис. 7.4. Формирование толерантности к психоактивным веществам

В результате наркоманы и токсикоманы вынуждены увеличивать потребляемые дозы ПАВ для достижения прежнего желаемого эффекта.

В случае возросшей толерантности к ПАВ формируется *физическая зависимость от психоактивного вещества.* В этот период наркозависимый субъект регулярно потребляет ПАВ теперь уже не столько для получения удовольствия, сколько для предупреждения абстинентного синдрома.

Абстинентный синдром возникает при прекращении поступления ПАВ и проявляется психическими, вегетативными, неврологическими и соматическими расстройствами, клиническая картина которых зависит от вида, дозы и продолжительности употребления наркотика. В период манифестации абстинентного синдрома нарушаются и извращаются механизмы саморегуляции (защитные, компенсаторные и приспособительные реакции) организма. Возникают психомоторная подвижность, эмоциональная напряженность (ощущение тревоги, депрессии, тоски либо злобы) и головные боли. Этим симптомам часто сопутствуют тахикардия, колебания артериального давления, судороги мышц ног («ломки»), диспептические явления (тошнота, рвота, понос). Состояние абстиненции может длиться различное время: от нескольких дней (для алкоголя) до месяцев (для опиоидов). Прием наркотика, токсического вещества, алкоголя облегчает состояние больного. Организм самостоятельно восстановить нарушенный гомеостаз не может.

Финальная стадия патологической зависимости от ПАВ (*рис. 7.5*) характеризуется истощением всех защитных систем с усугублением физической зависимости и выраженности абстинентного синдрома. При этом толерантность к ПАВ снижается, что проявляется в уменьшении его принимаемой дозы.

Однако потребление ПАВ становится жизненно необходимым для предупреждения абстинентного синдрома, который носит крайне тяжелый характер. Наблюдаемый в этот период синдром полиорганной недостаточности включает в себя самые разнообразные прогрессирующие расстройства жизненно важных внутренних органов (сердца, печени, кишечника, почек и др.) и развитие общего истощения. Соматические нарушения сочетаются с выраженной деформацией личности наркозависимого лица. Это проявляется в невротизации и психопатизации, сниже-

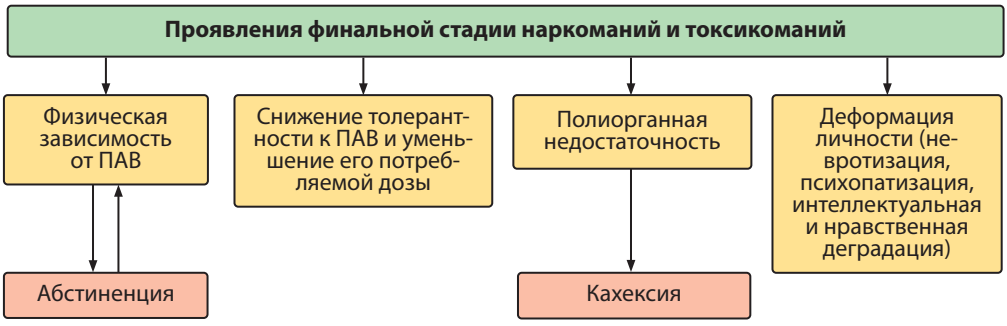


Рис. 7.5. Завершающая стадия наркомании/токсикомании

нии социальных влечений и потребностей, интеллектуальной и нравственной деградации, обеднении эмоциональной сферы.

7.4. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ ЭТАНОЛОМ. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

При остром отравлении этанолом (концентрация в крови более 3‰) проводят общую дезинтоксикационную терапию, применяемую при многих других отравлениях. Суть ее сводится к активации выведения токсического вещества и к проведению симптоматического лечения. Для активации выведения этанола используют введение большого количества жидкости (изотонический раствор натрия хлорида, гемодез, полиглюкин и др.) при одновременном форсировании диуреза (введение фуросемида) и промывают желудок. При атонии мочевого пузыря выполняют его катетеризацию.

При снижении артериального давления назначают адреномиметики, холинолитики, большие дозы глюкокортикоидов и используют дыхательные смеси с повышенным содержанием кислорода (карбоген) для улучшения газообмена. При угнетении дыхания применяют аналептики и при необходимости переводят больного на искусственную вентиляцию легких. Для уменьшения центрального торможения назначают бемегрид, кофеин, для стимуляции сердечной деятельности — кордиамин, камфору.

Лечение наркоманий и токсикоманий (за исключением никотинизма и пристрастия к кофеину), как и лечение хронического алкоголизма, проводят в три этапа.

Первый этап у большинства больных начинают с резкой и полной отмены приема ПАВ. Исключение составляют барбитураты, седативно-снотворные средства, а также сочетания с ними других препаратов. Не используется резкое прекращение наркотизации и при наличии сопутствующей тяжелой соматической патологии. В таких клинических ситуациях отмену наркотика осуществляют постепенно. Лечение включает купирование абстинентного синдрома и проведение дезинтоксикационных мероприятий, направленных на коррекцию соматоневрологических и психических нарушений. После этого используется общеукрепляющая терапия до полного восстановления соматических функций.

Второй этап лечения заключается в проведении целенаправленной терапии в отношении синдрома психической зависимости. При этом используется патогенетически обоснованная терапия с учетом:

- химической структуры и механизма действия ПАВ;
- выраженности психической и физической зависимости;
- типа влечения к ПАВ (постоянное или периодическое);
- индивидуальных патохарактерологических особенностей больного;
- наличия или отсутствия далеко зашедших органических изменений в ЦНС.

Третий этап — это противорецидивная поддерживающая терапия с учетом условий возникновения предыдущих рецидивов заболевания. Определяются внешние ситуации и эндогенные факторы, вызывающие обострение влечения к ПАВ, приводящие к рецидиву.

Профилактика наркоманий и токсикоманий проводится с использованием тех же принципов, что и профилактика хронического алкоголизма:

- в рамках первичной профилактики реализуется политика государства в отношении контроля за оборотом ПАВ и проводится просветительская работа (особенно с подрастающим поколением), разъясняющая губительные последствия патологического пристрастия к ПАВ;
- вторичная профилактика включает наблюдение за лицами, входящими в группу риска, раннее выявление наркоманов/токсикоманов и их лечение;
- третичная профилактика подразумевает комплекс медицинских и социальных мероприятий, ставящих задачей предупреждение рецидивов у лиц, получавших лечение по поводу наркомании/токсикомании.

Тем не менее приходится констатировать, что люди, страдающие хроническим алкоголизмом, наркоманиями и токсикоманиями, в отличие от пациентов с другими заболеваниями, во многих случаях не считают себя больными. Из-за отсутствия у таких лиц действительного желания освободиться от имеющегося у них пристрастия к ПАВ (вследствие недооценки своего болезненного состояния) выполняемые у них лечебные мероприятия часто оказываются неэффективными, т.е. не помогают в избавлении от пагубной привычки. Также нужно отметить, что при грубых изменениях личностных особенностей, вызванных психоорганическими нарушениями, спровоцированными комплексом факторов, утяжеляющих воздействие наркотизации на ЦНС (ее длительность, начало использования ПАВ в подростковом возрасте, употребление «тяжелых» наркотиков типа героина), устранение наркозависимости оказывается практически невозможным.

Резюме

Механизмы токсического действия этанола

Этанол — наиболее распространенное психоактивное вещество. Реакция ЦНС на этанол при его однократном приеме у здоровых лиц зависит от дозы и индивидуальной переносимости этилового спирта, связанной с активностью алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы.

При остром отравлении этанолом проводят общую дезинтоксикационную терапию (выведение токсического вещества и проведение симптоматического лечения).

Хронический алкоголизм — хроническое заболевание, характеризующееся патологическим влечением к спиртным напиткам с развитием абстинентного синдрома, стойкими соматоневрологическими расстройствами и психической деградацией.

Абстинентный синдром — резкое нарушение в балансе нейротрансмиттеров, проявляющееся в резкой активации тонуса симпатического отдела (усиление образования адреналина, дофамина, глутамата) при одновременном ослаблении тормозных ГАМК-, серотонин- и холинергических эффектов.

Хронический алкоголизм характеризуется высокой летальностью, что связано с травматизмом и полиорганными осложнениями (цирроз печени, язвенная болезнь, кардиомиопатия и др.).

Патогенетические механизмы наркоманий и токсикоманий

Наркомания — психическая и физическая зависимость от ПАВ, включенных в список наркотиков. *Токсикомания* — злоупотребление веществами, не относящимися к наркотикам. Наркомания и токсикомания приводят к глубоким изменениям личности и другим расстройствам психики, а также к нарушениям функций внутренних органов.

Предрасполагающие факторы к развитию болезней патологической зависимости подразделяют на биологические, психологические и социальные.

Ведущую роль в возникновении и становлении наркоманий и токсикоманий играет стимулирующее действие ПАВ на эмоционально-позитивные зоны лимбической системы головного мозга: медиальный переднемозговой пучок, обонятельная луковица, область перегородки головного мозга, латеральный гипоталамус, бледный шар, срединный центр таламуса, некоторые структуры среднего мозга, покрышки, хвостатого ядра, миндалины, поясная извилина коры, лобная извилина коры и др.

Абстинентный синдром возникает при прекращении поступления ПАВ и проявляется психическими, вегетативными, неврологическими и соматическими расстройствами, клиническая картина которых зависит от вида, дозы и продолжительности употребления наркотика.

Принципы терапии и профилактики зависимости от психоактивных веществ

Лечение наркоманий и токсикоманий проводят в три этапа.

Профилактика наркоманий и токсикоманий включает первичную, вторичную и третичную профилактику.

Вопросы и задачи для повторения

Механизмы токсического действия этанола

1. Механизмы токсического действия этанола в зависимости от его концентрации в организме.
2. Острое отравление алкоголем, мероприятия, используемые при оказании помощи.
3. Феномены психической и физической зависимости от алкоголя, механизм развития.
4. Понятие «хронический алкоголизм», стадии развития.
5. Абстинентный синдром, механизм развития.
6. Полиорганные последствия хронического алкоголизма.

Патогенетические механизмы наркоманий и токсикоманий

1. Понятия «наркомания» и «токсикомания», их характеристика.
2. Факторы риска возникновения наркоманий и токсикоманий.
3. Психическая зависимость от психоактивных веществ (ПАВ), механизм формирования.
4. Толерантность к ПАВ, ее последствия.
5. Проявления финальной стадии патологической зависимости от ПАВ.

Принципы терапии и профилактики зависимости от психоактивных веществ

1. Этапы лечения патологической зависимости от психоактвных веществ, принципы терапии.
2. Подходы, используемые для профилактики наркоманий и токсикоманий.

Задача 1

Мужчина, 34 года. Совершил дорожно-транспортное происшествие во время езды на собственном автомобиле, в связи с чем доставлен сотрудниками ДПС в наркологический кабинет для экспертизы опьянения.

При осмотре: субъект возбужден, отрицает свою вину в случившемся (уверяет, что его «подрезали»), хотя не отрицает, что употребил алкоголь в очень небольшой дозе перед тем, как сесть за руль (по его словам, делал так и раньше, и это никак не отражалось на его способности к вождению автомобиля).

Концентрация этанола в крови в момент освидетельствования — 0,7‰

1. Какая степень опьянения обнаруживается у данного субъекта?
2. Каким является допустимое содержание этанола в крови водителей автотранспортных средств в настоящее время по законодательству Российской Федерации?
3. Какие расстройства в ЦНС могут наблюдаться при данной степени опьянения и в чем состоит их опасность?

Задача 2

Больной, 22 года, поступил на лечение в наркологический стационар. С 20 лет начал инъекционно вводить себе кустарно приготовленный опийный наркотик. Исходно желание ввести наркотик появлялось только в компании сверстников, однако последние полгода использует его в одиночку и систематически, постепенно увеличивая разовую дозу. При отсутствии наркотика снижается настроение, ухудшается самочувствие, появляется раздражительность, слабость.

1. Какие мероприятия следует проводить у данного пациента для достижения длительной ремиссии?
2. Что следует понимать под первичной, вторичной и третичной профилактикой наркоманий и токсикоманий?
3. Какие проявления опиумной (как и любой другой) наркомании ожидаются в ее финальной стадии?

Болезнетворное влияние факторов внутренней среды на организм человека

8

8.1. Роль возраста в возникновении и развитии патологии 165
8.2. Роль конституции организма в развитии патологии. Понятие, классификация и характеристика основных конституциональных типов 169
8.3. Роль наследственности в развитии патологии 173
8.3.1. Причины, патогенез, классификация, методы изучения наследственной патологии 174
8.3.2. Характеристика наследственных болезней. Лечение и профилактика 180
8.3.3. Генные и хромосомные болезни 182
8.3.4. Мультифакториальные болезни 188
8.3.5. Генетические болезни соматических клеток. Болезни с нетрадиционным типом наследования 189
8.3.6. Принципы лечения и профилактики наследственных болезней и заболеваний с наследственным предрасположением 191
Вопросы и задачи для повторения 194

8.1. РОЛЬ ВОЗРАСТА В ВОЗНИКНОВЕНИИ И РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ

В каждом возрастном периоде есть свои характерные морфологические, метаболические и функциональные особенности, которые определяют различие ответной реакции организма на одни и те же воздействия окружающей среды. В этой связи каждому возрасту свойственны свои особенности проявления и развития болезни.

Периоды роста, зрелости и старости. В онтогенезе человека выделяют следующие периоды развития организма: пренатальный и постнатальный (периоды роста, зрелости и старости).

Особенности патологии пренатального (внутриутробного) периода развития организма. Проявлениями патологии пренатального периода развития организма могут быть различные врожденные пороки развития тканей, органов, частей тела, либо гибель эмбриона (*эмбриопатии* — 16–75-й дни беременности). В этиологии эмбриопатий важное место принадлежит эндогенным (наследственным) и экзогенным (физическим, химическим, биологическим) патогенным факторам, оказывающим как тератогенное, так и мутагенное действие. Особо выраженное повреждающее эмбрион действие оказывают ионизирующая радиация, химические яды бытового и производственного происхождения, некоторые лекарственные препараты (антибиотики, сульфаниламиды, цитостатики и др.), бактерии и вирусы (грипп, краснуха, энтеровирусы, цитомегаловирусы и др.).

В фетальный период беременности (с 76-го дня беременности) могут возникать повреждения плаценты, амниона, желточного мешка, самого плода (*фетопатии*). Причиной фетопатий являются разнообразные патогенные факторы, непосред-

ственно влияющие на плаценту, хорион и различные структуры плода. Повреждение плаценты существенно повышает проницаемость плацентарного барьера для антигенов микробного и немикробного происхождения. В итоге возникают значительные расстройства структуры, метаболизма и функций плода, приводящие к нарушению внутриутробного его развития, существенному отставанию массы тела, формированию врожденных пороков, повреждению ЦНС, соматическим, вегетативным, эндокринным, иммунным и метаболическим нарушениям.

Особенности патологии постнатального периода развития организма. *Период новорожденности,* продолжающийся с момента рождения до 28-го дня жизни, имеет различные анатомо-физиологические особенности. В частности, у новорожденного легкие в 30 раз менее растяжимы, чем у взрослого. Кишечник в 6 раз больше длины тела, тогда как у взрослого только в 4,5 раза. Слизистая кишечника тонка, мускулатура слабо развита. Нервная регуляция деятельности указанных систем еще не совершенная. Анатомо-физиологические особенности этого периода жизни ребенка обусловливают более частые, чем у взрослых болезни органов дыхания и пищеварительной системы. У новорожденных слабее, чем у взрослых, выражена приспособляемость к колебаниям температуры окружающей среды (в силу недоразвития системы терморегуляции), и, как результат, легко возникают перегревание или переохлаждение организма. Вместе с тем новорожденные почти не болеют такими болезнями, возникновение которых возможно лишь на определенном уровне развития организма.

Некоторые болезни (корь, скарлатина, коклюш, дифтерия, ветряная оспа) свойственны преимущественно детям 6–12-месячного возраста (грудной период). Это объясняется недоразвитием у них барьерных систем организма, прекращением к этому периоду циркуляции в крови ребенка антител, полученных от матери (через плаценту и при кормлении грудью), при одновременной неспособности еще к полноценной выработке антител в собственном организме.

Для дошкольного периода (3–7 лет) довольно характерны различные инфекционно-воспалительные заболевания систем дыхания (бронхиты, пневмонии, бронхиальная астма) и пищеварения (диспепсии, дискинезии, дизентерия, сальмонеллез), а также травмы опорно-двигательного аппарата. Объясняется это недостаточной устойчивостью организма к действию патогенных факторов внешней среды, значительным повышением двигательной и психической активности на фоне недостаточной координации движений.

Подростковый период (11–18 лет) в силу особенностей психологического, вегетативного и соматического развития организма характеризуется различными видами вегетативных нарушений деятельности сердца, сосудов, расстройствами эндокринной системы (гипогипертиреозы), половой системы (дисменорея, аменорея). На фоне нарушений взаимоотношений в семье, школе у подростков развиваются те или иные психопатии, формируется аддиктивное (от англ. *addiction* — пагубная привычка) поведение (увлечение курением, приемом алкоголя, наркотиков, использование различных допингов).

По мере роста организма происходят развитие и совершенствование тканевых барьеров и иммунной системы, совершенствуется нервно-эндокринная регуляция.

У людей зрелого возраста реактивность и резистентность, защитно-приспособительные и компенсаторные реакции наиболее выражены, что проявляется характерными особенностями того или иного заболевания, способствует благоприятному исходу болезни.

При продвижении *от зрелого к пожилому и старческому возрасту* увеличивается частота заболевания злокачественными опухолями, характерно развитие атеросклеротических процессов. Связано это, по-видимому, с возрастными особенностями деятельности регуляторных систем, их перестройкой в процессе индивидуального развития. Вследствие понижения функций нервной системы, ослабления функции барьерных систем, способности к формированию иммунного ответа в старческом возрасте вновь повышается восприимчивость к инфекциям, особенно вызванным кокковыми бактериями. Вместе с тем для старческого возраста характерно вялое течение воспаления, лихорадки, процессов регенерации.

Старение организма. Старость — заключительный этап онтогенеза, закономерно наступающий период возрастного развития. Старение — неизбежный биологический разрушительный процесс, приводящий к постепенному снижению адаптационных возможностей организма и, как следствие, к возникновению так называемых болезней пожилого и старческого возраста и повышению вероятности смерти.

Под **старением** понимают постоянно развивающиеся и в основном необратимые структурные, биохимические и функциональные изменения, ограничивающие способность организма поддерживать состояние гомеостаза и возникающие на протяжении жизни индивида.

Признаки старения находят свое отражение на всех уровнях организации живого организма: молекулярном, клеточном и тканевом, органном, системном и на уровне целого организма.

Старческий возраст характеризуется уменьшением размеров тела, его массы, роста, атрофии внутренних органов. Атрофические изменения сопровождаются понижением интенсивности обмена веществ. Стареющие ткани теряют воду, в них увеличивается содержание натрия, хлора и кальция, уменьшается содержание калия, магния, фосфора. С возрастом уменьшаются минутный и систолический объемы сердца (понижается его полезная работа), уменьшается жизненная емкость легких. Заметно склерозируются почки, в них разрастается соединительная ткань, они выделяют меньше мочи.

Атрофия слизистой оболочки желудка и кишечника, угнетение функции поджелудочной железы ведут к снижению выделения соляной кислоты, пищеварительных ферментов, что сопровождается нарушением переваривания белков и других продуктов питания.

Для объяснения причин старения предложено множество теорий.

Группа теорий объясняет процессы старения *коллоидно-химическими изменениями в тканях*. Согласно этим теориям, по мере старения организма клеточные коллоиды утрачивают способность связывать воду и переходят из гидрофильного

состояния в гидрофобное. Эти изменения белковых веществ ведут к прогрессирующему замедлению всех биохимических реакций.

Ряд теорий ведущее место в развитии старения приписывают различным *интоксикациям*. Так, И.И. Мечников объяснял процессы старения результатом хронического отравления организма образующимися в кишечнике продуктами гнилостного распада в результате деятельности патогенной микрофлоры кишечника.

По мнению А.А. Богомольца, старение начинается с *нарушения трофической функции соединительной ткани* в результате необратимых изменений тканевых коллоидов и изменения лабильности белковых молекул. К. Броун-Секар, Э. Штейнах, Д.Л. Воронов и другие связывали возникновение старческих изменений *с эндокринной недостаточностью организма*, в частности с недостаточностью функции половых желез.

Сегодня общепринято, что первичные механизмы старения связаны *с возрастными изменениями в генетическом аппарате клеток*. В ядре клетки находится сложный молекулярный комплекс — хроматин, в котором заключена молекула ДНК с ее генетической информацией. С возрастом изменяется структура и функция хроматина (увеличивается доля неактивного хроматина), что затрудняет считывание генетической информации и способствует постоянному накоплению повреждений ДНК. При старении уменьшается количество негистоновых белков (активирующих гены), что изменяет работу регуляторных генов. Все это изменяет соотношение синтеза как отдельных белков, так и их блоков, кодируемых различными генами. Возникающие в процессе старения нарушения регулирования генома приводят к активации «молчащих» генов, что ведет к появлению белка, ранее не синтезировавшегося клеткой. В зависимости от его типа могут возникать различные сдвиги в деятельности клетки вплоть до ее гибели.

Механизмы старения. Как было отмечено ранее, в старении организма большую роль играют нарушения на уровне клетки, приводящие к развитию необратимых изменений в синтезе белка, к активации ранее не работавших генов. Эти изменения и составляют основу нарушения жизнедеятельности клеток, приводящие к их старению.

В процессе старения снижаются *энергетические траты организма*. Это связано с тем, что при старении происходит снижение количества митохондрий в клетке, появляются разрушенные митохондрии, снижается интенсивность окислительного фосфорилирования, меняется мембранный потенциал митохондрий.

При старении происходит *увеличение содержания соединительной ткани*. В мозгу уменьшается число нервных клеток и увеличивается количество глиальных элементов. Увеличение числа соединительнотканных волокон при старении отмечено в сердце, сосудах, скелетных мышцах, почках и т.д. Увеличение числа соединительнотканных элементов становится важной причиной нарушения кровоснабжения, нервной деятельности, развития гипоксии, нарушения иммунитета, наблюдаемых при старении. Ослабление функции отдельных органов (сердца, ЦНС, эндокринной железы) при старении организма связано с непосредственным изменением функции отдельных клеток.

Важно знать

Важнейший механизм старения — ослабление нервного контроля над деятельностью внутренних органов.

Ослабление нервного контроля связано с тем, что при старении снижается синтез медиаторов, гибнет часть нервных окончаний. Это изменяет реакции внутренних органов и вызывает нарушение в них обменных процессов. Большую роль в механизме старения играет *угасание функции эндокринных желез* (половых, щитовидной).

Представления о механизмах старения составляют основу бурно развивающихся наук — *геронтологии* и *гериатрии* (целенаправленного изучения возрастной патологии), работающих в направлении *увеличения продолжительности жизни, предупреждения преждевременного старения*.

Высокая двигательная активность повышает устойчивость организма и способствует увеличению продолжительности жизни, предупреждает ускоренное старение. Физические нагрузки совершенствуют адаптационно-регуляторные механизмы (улучшают кровоснабжение тканей, активируют синтез многих белков, уменьшают расход кислорода и т.д.).

Широкое применение в клинике нашли гериатрические средства (геропротекторы), повышающие устойчивость организма в старости, увеличивающие продолжительность жизни (антиоксиданты, ингибиторы биосинтеза белка, гемосорбция, энтеросорбция).

Калорийно ограниченная диета — один из наиболее эффективных способов влияния на темпы процесса старения.

В старости характерно сосуществование целого ряда заболеваний (множественность патологии), что требует лечения в первую очередь основной, обострившейся болезни.

Необходимо помнить о снижении толерантности к лекарственным веществам в старости. Избегать назначения препаратов, вызывающих сухость слизистых оболочек, атонию кишечника, мочевого пузыря, сфинктеров, нарушение координации движений (холинолитики, ганглиоблокаторы, транквилизаторы, снотворные и проч.).

8.2. РОЛЬ КОНСТИТУЦИИ ОРГАНИЗМА В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ. ПОНЯТИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫХ ТИПОВ

Конституция (от лат. *constitutio* — состояние, свойство) организма — единый комплекс достаточно устойчивых структурных, биохимических, функциональных, психических особенностей организма, сложившихся на основе генотипа под влиянием факторов окружающей среды и определяющих особенности его реакции на действие болезнетворных факторов.

В современной медицинской науке конституция рассматривается в качестве основной биологической характеристики целостного организма, поскольку за раз-

ными вариантами нормы скрываются различные способы адаптации организма к условиям среды, особенно в связи с резистентностью к определенным заболеваниям.

Под конституциональными признаками подразумеваются такие показатели структуры, функции и поведения, которые изо дня в день или даже на протяжении нескольких лет не изменяются существенно. Для человека, как и для других представителей животного мира, характерна индивидуализация формы и размеров телосложения, некоторых черт характера и темперамента, определяющая «стойкие» различия между людьми. Иначе говоря, каждый индивид, взрослый или ребенок, имеет свою неповторимую индивидуальную конституцию или сумму морфологических и функциональных свойств организма. Это и послужило основой для создания учения о конституции, уходящего своими корнями в глубокую древность.

Основоположник древнегреческой медицины Гиппократ (460–377 гг. до н.э.) различал следующие виды конституции человека: хорошую и плохую, сильную и слабую, сухую и влажную, вялую и упругую, считая, что суть болезней заключается в неправильном смешении четырех основных соков организма (крови, слизи, желтой и черной желчи). Преобладание того или иного сока определяет индивидуальные конституциональные особенности.

По характеру темперамента Гиппократ эмпирически разделял людей на холериков, сангвиников, флегматиков и меланхоликов. Он делал также и практические выводы, рекомендуя учитывать конституциональные особенности при лечении переломов и вывихов. Классификация Гиппократа удерживалась вплоть до начала XX столетия.

По мере накопления фактов о значении индивидуальных особенностей организма человека в возникновении и течении болезней возникли попытки установления типов конституции по морфологическим или функциональным особенностям организма, типичным для большой группы людей, — так называемый *антропоморфологический принцип*.

Среди одной из классификаций конституциональных типов, основанных на этом принципе, и получивших в медицине широкое распространение, стала *классификация конституциональных типов по К. Сиго* (1904), согласно которой выделяют четыре типа телосложения.

1. *Дыхательный* (или респираторный) тип. Характеризуется сильным развитием грудной клетки в длину, с острым эпигастральным углом, длинной шеей, относительно небольшой головой. Люди этого конституционального типа особенно склонны к заболеваниям дыхательной системы (эмфизема, бронхиальная астма и др.)

2. *Пищеварительный* (или дигестивный) тип. Имеет хорошо развитую короткую и широкую грудную клетку с тупым эпигастральным углом, короткую шею, объемистый живот. Люди этого типа склонны к болезням обмена веществ и заболеваниям органов пищеварения (ожирение, болезни печени, подагра и др.).

3. *Мышечный* тип. Отличается развитой мускулатурой, широкой грудью, пропорциональным телосложением, небольшим объемом брюшной полости. По мне-

нию Сиго, люди этого типа более склонны к заболеваниям сердечно-сосудистой, мышечной и костной систем.

4. *Церебральный* (или мозговой) тип. Характеризуется большим черепом, слабо развитой грудной клеткой и мышечной системой, короткими конечностями. Люди этого типа более склонны к различным заболеваниям нервной системы.

Много работ по изучению проблемы конституции выполнено отечественными учеными (С.Г. Зыбелин, В.П. Крылов, А.А. Богомолец, М.В. Черноруцкий и др.). Так, на морфологических признаках построена классификация конституций, предложенная *М.В. Черноруцким* (1927). Однако она учитывает уже и функциональные, и биохимические особенности. М.В. Черноруцкий выделял три основных типа конституции.

1. *Астенический тип*, который встречается преимущественно у астеников. Для астеников характерны высокий рост, стройность и легкость в строении тела, слабость общего развития, низкое артериальное давление, слабая моторика желудка. Люди этого типа более склонны к таким заболеваниям как язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хроническому колиту, гипотонии, патологической аменорее, неврозам.
2. *Гиперстенический* — свойственны преимущественно рост в ширину, массивность, относительно длинное туловище и короткие конечности, относительно высокий уровень артериального давления, большое сердце, расположенное поперечно, высокое стояние диафрагмы. Люди этого типа чаще болеют сердечно-сосудистыми заболеваниями (атеросклерозом, гипертонической болезнью, инфарктом миокарда). У них чаще встречаются заболевания, связанные с нарушением обменных процессов (сахарный диабет пожилых, ожирение, желчнокаменная болезнь).
3. *Нормостенический* — занимает промежуточное положение между астениками и гиперстениками. Нормостеники имеют нормальные пропорции частей тела (головы, туловища, конечностей), среднее развитие костно-мышечной системы, нормальные величины артериального давления. Нормостеники предрасположены к заболеваниям верхних дыхательных путей и опорно-двигательного аппарата.

Другим подходом к определению конституции явились попытки классификации типов конституции по функциональному состоянию отдельных систем организма (эндокринной, нервной и др.).

Так, Г. Эпингер и В. Гесс (1910) *по особенностям функций отдела вегетативной нервной системы* выделяли конституции людей с преобладанием тонуса симпатической (*симпатикотоники*), парасимпатической (*ваготоники*) нервной системы и с уравновешенной вегетативной нервной системой (*амфитоники*).

Учение о конституции А.А. Богомольца (1926) основано на представлении о главной роли *системы соединительной ткани*, состояние которой определяет конституциональный тип организма. По состоянию соединительной ткани А.А. Богомолец предложит выделить четыре типа конституции:

- *астенический* (тонкая, нежная соединительная ткань);
- *фиброзный* (преобладание плотной, волокнистой соединительной ткани);

- *пастозный* (с преобладанием рыхлой соединительной ткани);
- *липоматозный* (обильное развитие жировой ткани).

При этом важную роль в формировании конституции организма А.А. Богомолец уделял эндокринной и вегетативной нервной системам.

Большим вкладом в определение конституциональных свойств организма стало учение И.П. Павлова (1925) *о типах высшей нервной деятельности*, учитывающее особенности нервной системы. Основываясь на функциональной особенности нервной системы (сила основных нервных процессов — возбуждения и торможения, их равновесие и подвижность), И.П. Павлов выделял четыре основных типа:

- *сильный неуравновешенный подвижный*, возбудимый или безудержный (с относительным преобладанием реакций возбуждения и недостаточным торможением);
- *сильный уравновешенный подвижный*, или быстрый (с одинаково сильным развитием процессов возбуждения и торможения);
- *сильный, уравновешенный инертный*, спокойный или медленный (с инертностью основных нервных процессов);
- *слабый,* или тормозной тип (характеризуется слабостью раздражительного и тормозного процессов с относительным преобладанием последнего).

Имеются данные, что у людей с сильным неуравновешенным и слабым типом нервной системы легче возникают некоторые психические заболевания, чаще возникают язвенная, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, ревматизм, быстрый рост раковых опухолей, развитие метастазов.

В настоящее время в нашей стране широко применяется схема конституциональных типов, предложенная еще в 1929 г. В.Г. Штефко и А.Д. Островским. Ее преимущество заключается в том, что она пригодна для классификации как детей, так и взрослых.

Согласно классификации *Штефко–Островского* выделяются:

- *астеноидный тип* — характеризуется тонким скелетом и преимущественным развитием нижних конечностей, узкой грудной клеткой, острым эпигастральным углом, слабо выраженным животом;
- *торакальный тип* — с сильным развитием грудной клетки в длину, большой жизненной емкостью легких, с небольшим животом;
- *мышечный тип* — туловище развито равномерно, эпигастральный угол средний, плечи широкие и высокие, грудная клетка средней длины, резко выражены контуры мышц;
- *дигестивный тип* — с короткой шеей, короткими нижними конечностями, широкой и короткой грудной клеткой, сильным развитием живота с выраженными жировыми складками, эпигастральный угол тупой.

Таким образом, смысл учения о типах конституции заключается в том, что каждому из типов присущи характерные особенности деятельности нервной и эндокринной систем, метаболизма (биохимических показателей), структуры и функции внутренних органов. Конкретные типы конституции характеризуются различными показателями иммунитета, предрасположенности к инфекционным и неинфекционным заболеваниям. Конституциональные особенности организма имеют боль-

шое значение в развитии патологических процессов. Причем, следует подчеркнуть, что аномалия конституции — это не заболевание, а лишь благоприятный фактор, для возникновения самых разнообразных заболеваний.

8.3. РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ

Наследственность — способность организма передавать разнообразные (структурные, биохимические, функциональные) признаки своим потомкам.

Наследственность — одна из основных предпосылок эволюции, составляет основу всех проявлений живого. Вместе с тем наследственная информация (генетическая программа), реализующаяся в каждом индивиде, обеспечивает формирование всех признаков и свойств лишь во взаимодействии с условиями внешней среды. В этой связи нормальные и патологические признаки организма — это результат взаимодействия наследственных (внутренних) и средовых (внешних) факторов. Следовательно, общее понимание патологических процессов возможно только с учетом взаимодействия наследственности и среды. В генетической конституции организма заложена способность *сохранять постоянство внутренней среды* при колеблющихся внешних условиях.

Основу надежности генотипа составляет прежде всего дублированность его структурных элементов. Существование всех генетических локусов в двойной дозе повышает надежность генотипа. Диплоидность препятствует проявлению действия неблагоприятных генов (например, при рецессивных признаках). Доминирование нормальных аллелей над аллелями, измененными в неблагоприятную сторону, — важный механизм надежности функционирования частично «поврежденного» генотипа. Однако дублированностью генетических элементов не исчерпывается стабильность генотипа. Эволюция снабдила генетический аппарат и прежде всего ДНК разносторонней системой механизмов ее репарации, т.е. исправления повреждений генетического материала. К настоящему времени открыто несколько механизмов, с помощью которых ДНК способна устранять то или иное повреждение (эксцизионная репарация пиримидиновых димеров, однонитевых разрывов ДНК, рекомбинация между сестринскими молекулами ДНК и ряд других).

Рассмотренная стабильность генетического аппарата и определяемый ею консерватизм наследственности — лишь одна сторона последней. Другая ее сторона, столь же неотъемлемая, — *наследственная изменчивость,* или мутационный процесс. В ходе этого процесса новые мутации возникают, фенотипически проявляются и, подвергаясь отбору, либо закрепляются в популяции, либо удаляются. Именно благодаря этому стала возможной эволюция жизни на Земле. Наследственная изменчивость организма обеспечивает необходимую ему приспособленность к условиям существования как в пределах жизни одного индивида, так и в рамках существования биологического вида, представленного этим организмом.

Если с позиций сказанного принять «*здоровье*» как состояние равновесия клеточных (физиологических) функций, опосредованных генным контролем и воз-

действиями внешней среды, то «*болезнь*» можно представить как смещение этого равновесия.

У наследственно отягощенного индивида в результате ослабления генного контроля внутренней среды при обычных воздействиях факторов внешней среды может иметь место нарушение гомеостаза, что в конечном счете приведет к развитию болезни.

8.3.1. Причины, патогенез, классификация, методы изучения наследственной патологии

Причины наследственной патологии. Многовековой опыт медицины убедительно свидетельствует об индивидуальном характере патологии у каждого больного. Это проявляется в сроках развития болезни, интенсивности, выраженности патологического процесса, специфики его проявления, различных исходах заболевания и т.д. Основным источником этого многообразия служит изменчивость наследственных признаков, реализуемая в конкретных условиях внешней среды.

Наследственными болезнями называют такие болезни, этиологическим фактором которых является мутация, или изменения наследственных структур.

В зависимости от причин различают *наследственную* и *ненаследственную* изменчивость. Причина ненаследственной (*модификационной*) изменчивости — действие факторов среды, включая питание, образ жизни и др., хотя и в этом случае реакция на действие факторов внешней среды, как правило, в известной мере обусловлена генетически.

Наследственная изменчивость подразделяется на два основных вида — комбинативную (рекомбинационную) и мутационную.

Под **комбинативной изменчивостью** понимают возникновение новых сочетаний неизменных генов (ни качественно, ни количественно) за счет перегруппировки в мейозе и случайности встречи гамет при оплодотворении.

Поскольку проявление генов зависит от их взаимодействий в составе генотипа, рекомбинативная изменчивость имеет очень большое значение в общей наследственной изменчивости. В частности, генетической рекомбинацией обусловлено в подавляющем большинстве случаев развитие рецессивно наследуемых болезней. Другой вид наследственной изменчивости — изменчивость мутационная.

Мутационная изменчивость — возникновение мутаций, стойких изменений генома, приводящих к увеличению или уменьшению количества генетического материала, изменению нуклеотидов и их последовательности, передаваемых в процессе репликации генома от клетки к клетке и от поколения к поколению.

По этиологии различают спонтанные и индуцированные мутации.

Табл. 8.1. Причины спонтанных мутаций

Причина	Воздействие
Естественный фон радиации	Космическое излучение, излучение земного шара, зданий, радиоактивных изотопов
Эндогенные химические мутагены	Перекиси и свободные радикалы, образующиеся в организме в процессе обмена веществ
Возраст	У мужчин с возрастом в половых клетках накапливаются генные мутации. У женщин существует связь возраста матери с частотой хромосомных заболеваний у потомства

Спонтанные (естественные) *мутации* возникают самопроизвольно под влиянием естественных условий внешней и внутренней среды (*табл. 8.1*).

Индуцированные мутации — это мутации, вызванные специальными направленными воздействиями: физическими (ионизирующая радиация, ультрафиолетовое излучение), химическими (кислоты, спирты, соли тяжелых металлов), биологическими (бактериальные токсины, вирусы герпеса, гепатита, эпидемического паротита) мутагенами.

По типу клеток, в которых возникли мутации, выделяют соматические и половые мутации.

Соматические мутации возникают в соматической клетке, захватывают определенный участок тела, в зависимости от стадии онтогенеза, на которой возникли эти мутации, носят случайный характер, по наследству не передаются. Соматические мутации можно видеть, например, в виде лейкодермических пятен.

Половые (генеративные, гаметические) *мутации* возникают в половых (зародышевых) клетках, ведут к развитию полностью мутантного организма, их последствия сказываются на судьбе потомства (передаются из поколения в поколение) и служат причиной наследственных заболеваний.

По характеру изменения генотипа в соответствии с тремя уровнями организации генетического материала (гены — хромосомы — геном) различают генные мутации (изменения ДНК на уровне гена), хромосомные (изменения структуры хромосом) и геномные (изменения числа хромосом).

Генные мутации связаны с изменением структуры отдельных генов и обусловливают превращение одних аллелей в другие. На молекулярном уровне механизмы генных мутаций могут быть различными. Это может быть: модификация отдельного пуринового или пиримидинового основания в цепи ДНК с образованием ошибочных пар оснований и их дальнейшей фиксацией (при действии ионизирующего излучения, ряда химических мутагенов), образование неправильных пар оснований в ДНК за счет таутомеризации (изменения заряда) пуриновых и пиримидиновых оснований (при действии высоких температур), образование пиримидиновых димеров (чаще димеры тимина) под действием УФ-облучения. По своему фенотипическому проявлению и значению генные мутации могут сильно различаться. Если мутация затрагивает отрезки ДНК, кодирующие второстепенные участки полипептида (например, не входящие в активный центр фермента), то

мутантный продукт с трудом может быть обнаружен и не будет серьезно влиять на соответствующую функцию или жизнеспособность организма. Наоборот, мутации, искажающие структуру принципиально важных участков полипептидов, могут вызвать серьезные расстройства функций, нарушения развития и даже приводить организм к гибели. Это так называемые *летальные мутации*. Часто такие мутации возникают еще в период внутриутробного развития и могут быть причиной спонтанных абортов, мертворождений.

Следующий уровень мутационных изменений — *хромосомные мутации*, т.е. структурные перестройки хромосом: делеции, дупликации, инверсии, транслокации.

Изменения числа хромосом в наборе, не сопровождаемые изменением их структуры, называются *геномными мутациями* (полиплоидии, анеуплоидии). Анеуплоидии — наиболее распространенный класс геномных мутации, обусловливающих основные формы хромосомных болезней.

Факторы, вызывающие возникновение мутаций, получили название *мутагены*.

Общие закономерности патогенеза наследственных болезней. Согласно современным представлениям, для возникновения любого наследственного заболевания первоначально должно произойти изменение (мутация) в гене, которое может передаваться из поколения в поколение. Функция гена состоит в управлении синтезом определенного фермента или белка, и мутационное изменение в гене ведет к качественному или количественному нарушению в синтезируемом белковом продукте и затем, как следствие, к изменению или нарушению развития отдельных признаков организма, приводящее в конечном счете к проявлению клинической картины заболевания.

Таким образом, развитие наследственных признаков можно выразить общей схемой:

ген → фермент → биохимическая реакция → признак

С этих позиций в настоящее время объясняют патогенез многих наследственных обменных заболеваний, в расшифровке которых достигнуты наибольшие успехи.

Сказанное можно продемонстрировать на примере рецессивного наследственно обусловленного заболевания — *алкаптонурии* (*рис. 8.1*).

При алкаптонурии отсутствует оксидаза гомогентизиновой кислоты. Это ведет к тому, что вместо нормального метаболизма гомогентизиновой кислоты она накапливается в организме, связывается с коллагеном, нарушает его эластичность.

В результате развивается характерная клиническая картина: артриты, поражения клапанов сердца, отложение пигмента цвета охры во всех органах. Большое количество кислоты выводится с мочой, придавая ей темный цвет при стоянии на воздухе.

Классификация наследственной патологии. Наследственные болезни представлены практически во всех медицинских специальностях. Это многочисленные болезни внутренних органов, обмена веществ, крови, эндокринной системы,

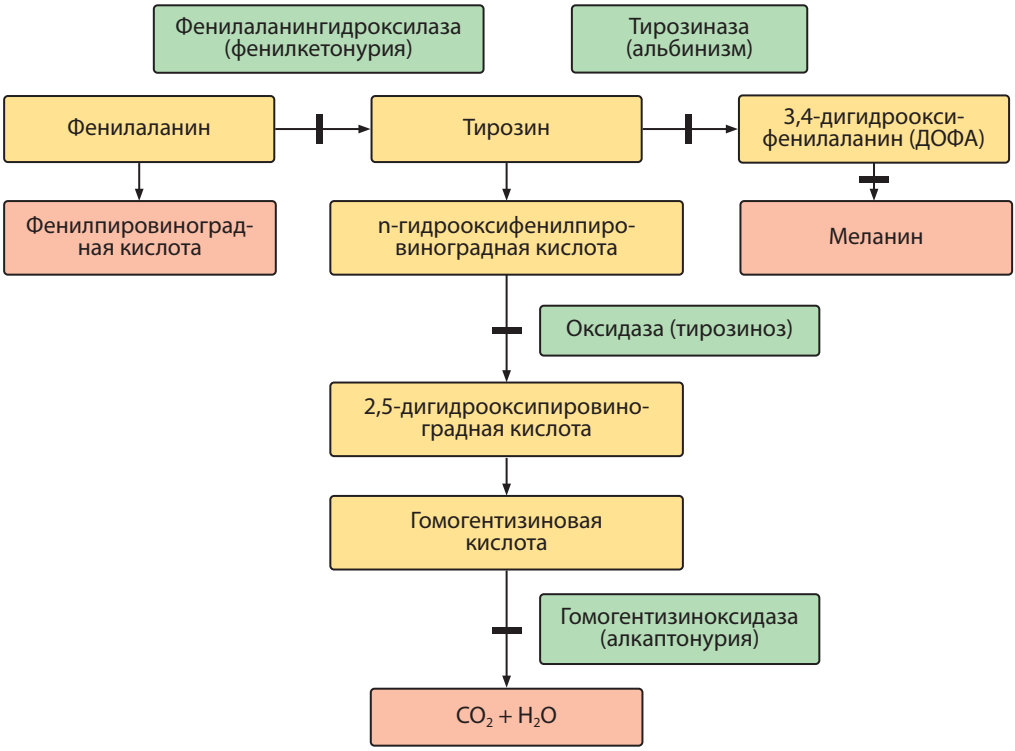


Рис. 8.1. Генетические дефекты аминокислотного обмена

печени, глаз, мочеполовой системы, нервные и психические заболевания и т.д. Например, в дерматологии известно около 250 наследственных заболеваний, в офтальмологии — свыше 200, в клинике нервных болезней — около 200.

Поскольку наследственные болезни едины по этиологическому принципу (в основе лежит мутация), то с учетом конкретной медицинской специальности основу их классификации составляет *системно-органный принцип* (преимущественно поражаемая система органов): нервные, нервно-мышечные, психические, болезни опорно-двигательного аппарата, кожи, челюстно-лицевой системы, крови и др. По этому принципу наследственная патология может быть классифицирована в соответствии с медицинскими специальностями (наследственные болезни в офтальмологии, оториноларингологии, неврологии и психиатрии, дерматологии, ортопедии, педиатрии, гастроэнтерологии и т.д.). Надо отметить большую условность системно-органной классификации. Например, больные с хореей Гентингтона являются пациентами и невролога, и психиатра; больные с болезнью Вильсона–Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия) — и терапевта, и невролога. Можно найти очень немного наследственных болезней, при которых избирательно поражается одна система. Большинство генных, хромосомных и геномных мутаций захватывают несколько органов и являются многосистемными.

Согласно второму принципу классификации выделяют *наследственные, врожденные, семейные и спорадические заболевания.*

Наследственные болезни — болезни, возникновение и развитие которых связано с различными дефектами и нарушениями в наследственном аппарате клеток.

Различают наследственные и врожденные болезни.

Под **врожденными болезнями** понимают такие состояния, которые существуют уже при рождении ребенка.

Врожденные болезни могут быть обусловлены наследственными и ненаследственными факторами. К последним относятся все врожденные пороки, вызванные тератогенным действием внешних факторов на плод во время беременности, врожденные инфекции (краснуха, сифилис). В то же время наследственные болезни не всегда врожденные, они могут проявиться в разном возрасте: при рождении, в детском возрасте, даже на пятом, шестом, седьмом десятилетии жизни. Таким образом, термин «наследственные болезни» не тождествен термину «врожденные болезни».

Семейные болезни — заболевания, встречающиеся среди членов одной семьи (родственников от двух до нескольких поколений).

Семейные болезни могут быть наследственными и ненаследственными. Болезнь может быть обусловлена влиянием одинакового вредного фактора, который действует в семье: неправильное питание, плохая освещенность, сырая квартира, одна вредная профессия в семье (шахтеры, ткачи и др.).

Иногда выделяются *спорадические болезни*, унаследованные от больного родителя, в результате первично возникшей мутации. При подобном определении большинство рецессивных заболеваний может быть отнесено к группе спорадических, поскольку в родословных часто не наблюдается других случаев этого заболевания. Термин «спорадический» можно с известной долей условности применять в случаях доминантных генных и хромосомных болезней.

Принцип классификации (В.П. Пузырев, 2018) *с учетом генетических основ болезней* человека выделяет:

1) *генные* (*моногенные*) *болезни* — болезни, вызываемые генными мутациями. Выделение моногенных болезней основывается в наше время на их сегрегации в поколениях по законам Менделя;
2) *хромосомные болезни* — большая группа синдромов, основные проявления которых составляют множественные пороки развития и которые определяются отклонениями в содержании и структуре хромосом;
3) *мультифакториальные болезни* — болезни с наследственным предрасположением (прежде всего полигенных болезней, поскольку предрасположенность является многофакторной);
4) *генетические болезни* соматических клеток;
5) *болезни с нетрадиционным типом наследования,* обусловленные митохондриальной наследственностью, геномным импринтингом, экспансией тринуклеотидных повторов.

Более правильной является классификация наследственных болезней, проявляющихся в *нарушении обмена веществ* (типы повреждения первичного биохимического дефекта обмена — патогенетический принцип). Такая классификация объединяет оба подхода — генетический и патофизиологический. Согласно этому принципу различают наследственные болезни, связанные с нарушением обмена углеводов, липидов, аминокислот, пуринов, пиримидинов, витаминов, биосинтеза гормонов. Однако пока эта классификация возможна лишь для небольшой части наследственных болезней, при которых первичное биохимическое изменение, вызванное мутацией, установлено.

Методы изучения наследственной патологии. До середины 50-х годов XX в. изучение наследственных болезней в основном осуществлялось *клинико-генеалогическим методом*. Суть метода сводится к выяснению родственных связей и прослеживанию болезни (или признака) в семье с указанием типа родственных связей между членами родословной. Генеалогический метод относится к наиболее универсальным методам генетики человека. Технически он складывается из двух этапов: составления родословной и генеалогического анализа. Составление родословной начинается от пробанда, которым называется лицо, первым попавшее в поле зрения врача. Обычно родословную собирают по одному или нескольким признакам.

Целью генеалогического анализа является установление наследственного характера признака и типа наследования.

Близнецовый метод — исследование генетических закономерностей на близнецах. Метод позволяет судить о соотносительной роли наследственности и среды в изменчивости разных признаков организма. Метод основан на сравнении встречаемости признаков в разных группах близнецов. При этом проводят сопоставление монозиготных близнецов с дизиготными, партнеров монозиготных пар между собой, результатов анализа близнецовой выборки и общей популяции. *Монозиготными* (однояйцовыми, идентичными) близнецами называются индивиды, выросшие из одной зиготы, разделившейся на ранних стадиях дробления на две части. *Дизиготные* (двуяйцовые, неидентичные) близнецы возникают за счет оплодотворения двух одновременно развившихся яйцеклеток. Какой-либо качественный признак может встречаться либо у обоих близнецов данной пары, либо у одного из них. В первом случае пара называется *конкордантной*, во втором — *дискордантной*. Степень конкордантности по наследственно обусловленным признакам будет выше у идентичных близнецов. Сравнение степени конкордантности у двух групп близнецов позволяет судить об относительном вкладе наследственности и среды в конкретные формы патологии.

Популяционно-статистические методы. Эти методы заключаются в исследовании признаков в больших группах, различающихся по наследственным характеристикам (расы, нации, этнические группы, изоляты) или условиям жизни. Популяционно-статистические методы позволяют изучать значение наследственных факторов в антропогенезе, частоту наследственных болезней, роль наследственности и среды в развитии болезней с наследственным предрасположением, причины разных частот наследственных болезней в географических зонах или в разных популяциях.

Существенное место в изучении наследственной патологии занимают *цитогенетические методы*, предназначенные для микроскопического изучения структуры хромосомного набора или отдельных хромосом.

- *Анализ кариотипа.* Проводится при обнаружении у пробанда в ходе клинического обследования признаков каких-либо хромосомных болезней, у детей с множественными врожденными пороками неясной этиологии, у супругов при многократных спонтанных абортах, мертворождениях, при определении прогноза здоровья потомства, если в родословной имеются лица с хромосомными болезнями.
- *Анализ полового хроматина* (тельца Барра). Проводится при обнаружении у пробанда признаков каких-либо хромосомных болезней в ходе клинического обследования, у женщин с нарушением репродуктивной (детородной) функции неясного генеза.

Наряду с перечисленными чисто генетическими методами, в зависимости от поставленной задачи, при изучении наследственной патологии все большее распространение получают различные параклинические методы исследования (метод флуоресцентной гибридизации *in situ,* метод сравнительной геномной гибридизации, метод амплификации отдельных участков ДНК), позволяющие проникнуть в суть патогенеза болезни.

Биохимические методы применяются в основном в тех случаях, когда имеется подозрение на наследственные болезни обмена веществ, на те формы наследственных болезней, при которых установлены дефект первичного генного продукта или патогенетическое звено развития заболевания.

Иммунологические методы применяются для обследования пациентов и их родственников при подозрении на иммунодефицитные заболевания (агаммаглобулинемии, дисгаммаглобулинемии, атаксия-телеангиэктазия и др.), при подозрении на антигенную несовместимость матери и плода или для определения наследственного предрасположения к болезням.

Довольно широкое применение нашел метод изучения рельефных узлов на коже, образуемых папиллярными линиями и гребешками, или *дерматоглифика* (дерма — кожа, глифе — гравировать). Метод основан на индивидуальном характере папиллярного рисунка, который находится под генетическим контролем.

Экспериментальное моделирование наследственных болезней основано на искусственном размножении мутантных линий животных, имеющих те или иные наследственные дефекты, аналогичные таковым у человека (ахондроплазия у кроликов, гидроцефалия и дефекты губы у мышей, гемофилия у собак).

8.3.2. Характеристика наследственных болезней. Лечение и профилактика

Индивидуальное течение наследственной болезни у каждого больного, даже при самой строгой оценке на идентичность мутаций как этиологического фактора, не вызывает сомнений. Не бывает двух одинаковых больных, страдающих одним и тем же заболеванием. Широкое разнообразие клинических проявлений любого заболевания определяется понятием *клинический полиморфизм*.

Полиморфизм наследственных заболеваний выражается в разном времени проявления симптомов или начала заболевания, разной степени выраженности болезненных проявлений, неодинаковых сроках летальных исходов. Вариации в проявлении наследственных болезней не ограничены только клиническими характеристиками. Они выражаются также в колебаниях значений биохимических и других показателей, которые входят в общее понятие фенотипа. Так, заболевание *несовершенный остеогенез* характеризуется патологической ломкостью костей, прогрессирующей потерей слуха и голубыми склерами, но все эти три главных признака встречаются только у 44% носителей гена, ломкость костей — у 63%, а глухота — у 60%. Таким образом, у разных больных основные патологические симптомы комбинируются по-разному. Одним из компонентов несовершенного остеогенеза является опалесцирующий дентин (янтарные зубы) с выраженной его деминерализацией.

Может значительно колебаться время проявления заболевания. Так, при *хорее Гентингтона* (неврологическом заболевании, характеризующимся гиперкинезами конечностей, туловища и лица) средний возраст начала заболевания — 35–40 лет, но у некоторых больных оно проявляется уже в первые годы жизни, а иногда после 60 лет.

Различную тяжесть поражения можно проиллюстрировать на примере *фенилкетонурии* (см. *рис. 8.1*), которая может проявляться от легкой степени умственной отсталости (больные справляются со школьной программой) до глубокой имбицильности. Наиболее частый механизм заболевания — дефект печеночного фермента фенилаланин-4-гидроксилазы. Вследствие этого *фенилаланин* не превращается в тирозин, накапливается, тормозит активность тирозиназы и вызывает дефицит тирозиновых и триптофановых производных. Нарушения обмена *тирозина* и *триптофана* приводят к дефициту меланина, катехоламинов, серотонина, которые являются нейромедиаторами. У больных развиваются слабоумие, гипотензия, тремор, судороги.

Причины клинического полиморфизма в общей форме обусловлены комплексом генетических и внешних факторов. Поскольку генотип каждого человека и факторы среды в его онтогенезе абсолютно индивидуальны, они-то и обеспечивают корректировку проявления мутантного гена.

Не меньшую роль, чем генотип в происхождении клинического полиморфизма могут играть и факторы среды. Они могут действовать во внутриутробном или постнатальном периоде. Так, например, богатая фенилаланином диета беременной гетерозиготной женщины усугубляет тяжесть фенилкетонурии у будущего гомозиготного ребенка. Частые падения больного гемофилией ребенка в раннем детстве усиливают степень проявления заболевания. Еще большим клиническим полиморфизмом характеризуются болезни с наследственным предрасположением, поскольку в этом случае к вариациям генетических факторов присоединяются еще и вариации факторов внешней среды.

С учетом соотношения роли наследственных и средовых факторов в развитии болезней человека все существующие болезни могут быть разделены на три группы.

Первая группа — «строго» наследственные болезни. Это наследственные болезни, при которых проявление патологического действия мутации как этиологического фактора практически не зависит от среды. К заболеваниям этой группы относятся хромосомные и генные наследственные болезни с полным проявлением (болезнь Дауна, гемофилия, фенилкетонурия, муковисцидоз, ахондроплазия и др.), а также врожденные аномалии развития полигенной природы.

Вторая группа — болезни с *наследственной предрасположенностью* (мультифакториальные заболевания). Это болезни, для которых наследственность может являться этиологическим или патогенетическим фактором, но для проявления мутантного гена необходимо воздействие факторов окружающей среды. К заболеваниям этой группы относятся сахарный диабет, атеросклероз, гипертоническая болезнь, туберкулез, псориаз, язвенная болезнь и др.

Третья группа — ненаследственные болезни. Для этих болезней наследственность не играет этиологической роли. К ним относятся большинство травм, инфекционных заболеваний, ожогов и т.д. Однако генетические факторы могут влиять на течение патологических и восстановительных процессов.

8.3.3. Генные и хромосомные болезни

Генные болезни

Генные болезни — разнородная по клиническому проявлению группа заболеваний, обусловленных мутациями на генном уровне.

Как видно из самого определения, этиологическим фактором генных болезней являются генные мутации, т.е. молекулярные изменения на уровне ДНК. У человека примерно 100 тыс. генов, и каждый ген может мутировать и обусловливать другое строение белка. В настоящее время известно около 4,5 тыс. наследственных болезней генной природы.

Каждая генная мутация обусловливает изменение структуры или полное отсутствие белка. Так, например, при *галактоземии* (*рис. 8.2*) резко снижена активность фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы, в результате чего в клетках накапливается галактозо-1-фосфат. Это соединение подавляет ферментативные реакции углеводного обмена с участием фосфорилированных промежуточных продуктов. За этим следуют поражение печени, мозга, общее нарушение развития. Катаракты, характерные для этого заболевания, образуются за счет высокой концентрации галактозо-1-фосфата в жидкостях организма и образования галактитола.

Для многих генных болезней уже идентифицирован первичный аномальный продукт гена или ключевое патогенетическое звено на биохимическом уровне (см. *рис. 8.1*). Исходя из этого, они классифицируются по биохимическому принципу в зависимости от того, какие белки поражены — *структурные, транспортные* или *ферментные*.

Примером заболевания, при котором изменения касаются *структурных белков,* может служить *синдром Элерса–Данлоса*, при котором нарушена структура колла-

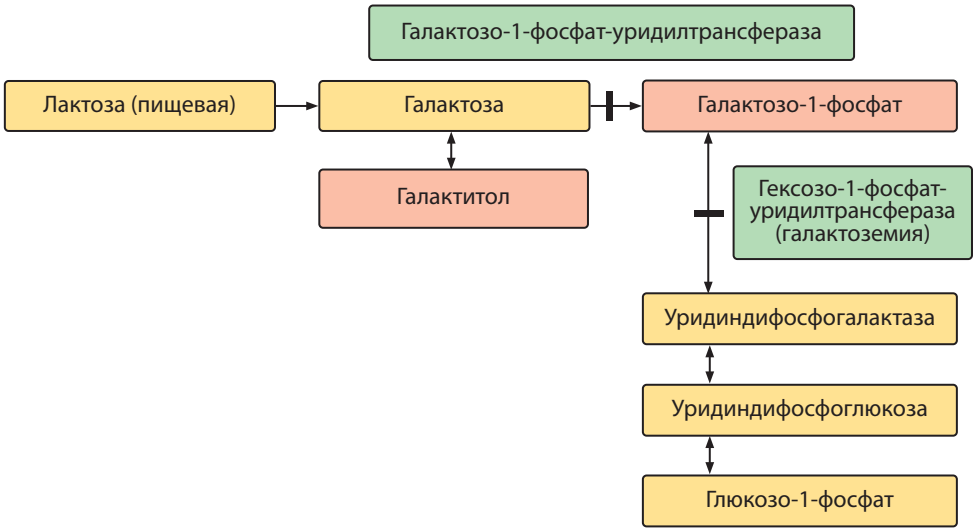


Рис. 8.2. Патогенез галактоземии

гена. Синдром характеризуется повышенной эластичностью кожи, увеличенной подвижностью суставов, повышенной растяжимостью хорд сердечных клапанов, отслойкой сетчатки, подвывихом хрусталика, выраженными изменениями пародонта временных и постоянных зубов, аномалией корней и увеличением полости зуба. Больные обычно жалуются на кровоточивость десен и подвижность зубов.

Поражение *транспортных белков* отмечается, например, при *лизинурической непереносимости белка*, при которой нарушается транспорт диаминокислот (лизина, аргинина, орнитина) в почечных канальцах.

Наиболее обширная и изученная группа наследственных заболеваний, при которых изменения касаются *ферментных белков, — энзимопатии*. Применение на практике гипотезы «один ген — один фермент» привело к расшифровке многих из них.

Энзимопатии, при которых расшифрован первичный дефект фермента, подразделяют на *болезни накопления* липидов, гликогена, гликопротеидов, нарушений аминокислотного, углеводного, пуринового и пиримидинового обменов, нарушений гормоногенеза и др.

Однако подавляющее большинство наследственных болезней составляют болезни с неизвестным первичным биохимическим дефектом. Примером такого заболевания может быть *ахондроплазия* — наследственная болезнь костной системы. Клиническая картина ее обусловлена аномальным ростом и развитием хрящевой ткани главным образом в эпифизах трубчатых костей и в основании черепа. Для больных характерны низкий рост (до 120 см) при сохранении нормальной длины туловища; бугристая мозговая часть черепа; резкое укорочение верхних и нижних конечностей, особенно за счет бедренной и плечевой костей, с их деформацией и утолщением.

Наследственные болезни клинически могут обнаруживаться в различном возрасте, что зависит не только от степени, локализации и характера изменения на-

следственного аппарата, но и от условий жизни (питания, работы, отдыха, состояния окружающей среды, вида и характера повреждений и др.).

В зависимости от количества генных мутаций выделяют моногенные и полигенные болезни.

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

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

В группу генных болезней входят *аутосомные* (доминантные и рецессивные) и *сцепленные с полом* (доминантные и рецессивные) болезни.

При доминантных аутосомных заболеваниях патологический ген находится в аутосоме и проявляет себя даже в гетерозиготном состоянии.

Аутосомно-доминантно наследуются: брахидактилия (короткопалость), полидактилия (многопалость), множественный полипоз кишечника, ахондроплазия, *болезнь Марфана* (подвывих хрусталика, паучьи пальцы, аневризма аорты, возникающие из-за нарушения синтеза белков в соединительнотканных структурах), *хорея Гентингтона.*

Аутосомные рецессивные заболевания проявляются только в гомозиготном состоянии, патологический ген находится в аутосоме.

Аутосомно-рецессивно наследуются:

- *фенилкетонурия* (основу которой составляет понижение активности фенилаланин-4-гидроксилазы, что приводит к накоплению l-фенилаланина в тканях из-за блокады его перехода в тирозин);
- *альбинизм* (отсутствие пигмента в коже, волосах, радужке глаза, возникающее из-за подавления активности или отсутствия тирозиназы, в норме превращающей тирозин в меланин);
- *галактоземия* (дефект гексозо-1-фосфат-уридилтрансферазы — фермента, расщепляющего лактозу; характеризуется также увеличением печени, развитием катаракты, психических отклонений);
- *сфинголипидоз* (отсутствие фермента сфинголипазы в клеточных мембранах, что способствует отложению холестерина и нарушению обмена липидов как в мембранах сосудов, так и других клеточных структурах; обычно сопровождается гибелью детей в возрасте до 5 лет);
- *муковисцидоз* (легочная и кишечная формы, заболевание, характеризующееся образованием в железах густого секрета, который закупоривает железистые протоки, в результате формируются кисты);
- *дефицит пиридоксина — витамина* B_6 (приводит к нарушению обмена белков, аминокислот, липидов, ферментов, развитию гипохромной анемии, эпилептиформных судорог и др.).

При заболеваниях сцепленных с полом наследование болезни связано в основном с половой Х-хромосомой.

Х-сцепленно-доминантно наследуются: *гипофосфатемический рахит* (нарушение реабсорбции фосфатов канальцами почек, не поддающийся лечению витаминами D_2 и D_3), *коричневая эмаль зубов.*

Х-сцепленно-рецессивно наследуются: *дальтонизм* (красно-зеленая слепота), *атрофия зрительных нервов, куриная слепота, миопатия Дюшена, болезнь Менкеса* («курчавых волос» — возникает в результате нарушения обмена меди, повышения ее содержания в тканях, проявляется слабоокрашенными, редкими и выпадающими волосами, умственной отсталостью и т.д), *дефект ферментов, переводящих пуриновые основания в нуклеотиды* (сопровождается нарушением синтеза ДНК в виде синдрома Леша—Нихана, проявляющегося умственной отсталостью, агрессивным поведением, членовредительством), *гемофилия А* (в результате недостатка антигемофильного глобулина — фактора VIII), *гемофилия В* (в результате дефицита фактора Кристмаса — фактора IX).

Патогенез генных болезней. Патогенез генных болезней напрямую связан с первичным эффектом мутантного аллеля. В зависимости от того, какой продукт контролируется конкретным геном и каков характер нарушения его при мутации, соответствующим образом развертывается патогенез болезни на *молекулярном уровне.*

1. *Количественно избыточный синтез полипептидных цепей* (белка). Если в результате мутации вырабатывается избыточное количество белка, то патогенез болезни будет обусловлен гиперпродукцией генной активности (*первичный гемохроматоз* — синтез избыточного количества глобина — «перегруженность» эритроцитов гемоглобином и железом — повышение свертываемости крови — гемосидероз паренхиматозных органов).
2. *Синтез аномальной по первичной структуре полипептидной цепи* (белка). Если в результате мутации вырабатывается аномальный ген, то патогенез болезни будет обусловлен функциональными нарушениями в системе, работу которой в физиологических условиях обеспечивает нормальный ген (*серповидно-клеточная анемия* — замена глутаминовой кислоты на валин в структуре глобина — понижение растворимости, повышение полимеризации глобина — кристаллизация глобина при недостатке кислорода — эритроциты приобретают серповидную форму, склеиваются и тромбируют капилляры).
3. *Отсутствие синтеза полипептидной цепи* (белка) может выражаться в накоплении токсических продуктов-предшественников (*фенилкетонурия* — отсутствие фенилаланингидроксилазы печени — нарушение превращения фенилаланина в тирозин — накопление фенилаланина в крови — невозможность восстановления возникающих нарушений в структуре ДНК — развитие злокачественных новообразований; см. *рис. 8.1*).
4. *Количественно недостаточный синтез нормальной полипептидной цепи* (белка). Примером является β-талассемия (дефицит синтеза β-цепей глобина, обусловливающий нестабильность молекулы гемоглобина, укорочение жизни эритроцитов и развитие гемолитической анемии).

Патогенез генных болезней не заканчивается на молекулярном уровне. Для многих болезней основным звеном патогенеза выделяют:

- *клеточный уровень* (лизосомные болезни накопления — нарушение ферментативной активности в лизосомах: *мукополисахаридозы* — накопление гликозоаминогликанов, *гликогенозы* — накопление полимеров гликогена);
- *органный уровень* (болезнь Вильсона—Коновалова — *гепатоцеребральная дистрофия*);
- *организменный уровень* (сочетанная патология на молекулярном, клеточном и органном уровнях).

Патологический процесс, индуцированный первичным эффектом мутантного аллеля, формируется строго индивидуально. Тяжесть и скорость развития болезни зависят от генотипа организма и условий среды.

Хромосомные болезни

Хромосомные болезни, или хромосомные аберрации (от лат. *aberration* — отклонение), — это болезни, обусловленные индивидуальным отклонением от нормы структуры, количества, метаболизма и функции хромосом.

В отличие от генных болезней хромосомные обязаны своим возникновением более грубым изменениям генетического материала, связанным с нарушением числа или структуры хромосом. В связи с этим все хромосомные болезни можно разделить на две большие группы: вызванные *геномными мутациями*, т.е. изменением числа хромосом (полиплоидии, анеуплоидии) при сохранении структуры последних и обусловленные *хромосомными мутациями*, т.е. изменением структуры хромосомы (транслокации, инверсии, делеции). Хромосомная болезнь может возникнуть в результате мутаций в гаметах родителей или в результате мутаций в клетках эмбриона на ранних стадиях его развития (особенно на стадии дробления зиготы).

У человека обнаружены все формы хромосомных и геномных мутаций. Полные формы *тетра- и полиплоидий* обнаружены только при спонтанных абортах (17% эмбрионов и плодов погибают до рождения, из них около 40% — в результате хромосомных нарушений), что свидетельствует об их летальном эффекте на ранних стадиях развития. Известно более пятиста хромосомных болезней.

В основе *классификации хромосомной патологии* лежат три принципа (В.П. Пузырев, 2018):

1) *по этиологии* — характеристика хромосомной или геномной мутации (триплоидия, простая трисомия по хромосоме 21, частичная моносомия) с учетом конкретной хромосомы;
2) *по типу клеток,* в которых возникла мутация (гаметы, зигота). Гаметические мутации ведут к полным формам хромосомных болезней (все клетки несут унаследованную с гаметой хромосомную аномалию). Соматические мутации (хромосомная аномалия возникает в зиготе) приводят к развитию ор-

ганизма с клетками разной хромосомной конституцией (два типа и более). Такие формы хромосомных болезней называют *мозаичными*;

3) *по выявлению поколения,* в котором возникла мутация (спорадические случаи — мутация возникла заново в гаметах здоровых родителей — 95%, наследуемые или семейные формы — родители уже имели такую аномалию — 5%).

Патогенез хромосомных болезней, несмотря на хорошую изученность клиники и цитогенетики, остается открытым. Предполагается, что основным звеном патогенеза является несбалансированность генотипа в результате геномных и хромосомных мутаций.

К настоящему времени выделяют следующие группы и виды хорошо распознаваемых хромосомных синдромов, связанных *с числовыми аномалиями половых хромосом*.

- ***Синдром Шершевского–Тернера*** (45, XO). Все аутосомы без отклонений от нормы. Типичные признаки синдрома: низкий рост, крыловидные кожные складки на шее (*pteridium coli*), первичная аменорея, бесплодие, врожденные пороки сердца, уменьшенные размеры зубов (у 82% больных встречается кариес, у 62% — парадонтит), снижение умственного развития.
- ***Синдром Клайнфельтера*** (47, XXY; 48, XXYY; 49, XXXXY), наиболее распространенная форма мужского гипогонадизма. Частота его развития составляет 1:1000 новорожденных мальчиков. Число Х-хромосом коррелирует со степенью умственной отсталости. Все аутосомы у данных больных — без отклонений от нормы. Фенотипически это мужчина высокого роста, астенического телосложения, с длинными ногами, слабо развитым волосяным покровом, недоразвитой мускулатурой и семенниками, резко сниженным или отсутствующим сперматогенезом, наклонностью к усиленному развитию молочных желез, отсталым в умственном отношении и, как правило, бесплодный.
- ***Синдром трисомии Х и полисомии Х*** (47, XXX). Частота его развития составляет 1:1000 новорожденных девочек. В соматических клетках больных женщин насчитывается два тельца Барра. У таких женщин в большинстве случаев имеет место недоразвитие гениталий, яичников, матки. Больные страдают бесплодием и умственной отсталостью. С увеличением числа Х-хромосом увеличиваются отклонения от нормы.

Хромосомные синдромы, связанные *с числовыми аномалиями аутосом:*

- ***Синдром Патау*** (трисомия по 13-й аутосомной хромосоме). Частота его развития составляет 1:7800 новорожденных. Младенцы, трисомные по хромосоме группы D, характеризуются уменьшенной массой тела, микроцефалией, полидактилией, расщеплением верхней губы и нёба, деформацией мозгового и лицевого черепа, различными нарушениями строения глаз. Часто имеют место врожденные пороки сердца, легких, почек, матки. Новорожденные обычно погибают в течение нескольких дней или недель, редко живут несколько лет. На протяжении своей короткой жизни являются умственно отсталыми. В эритроцитах превалирует HGBF.

- ***Синдром Дауна*** (трисомия по 21-й аутосомной хромосоме), частота развития составляет 1:600–700 новорожденных. Такие больные имеют в кариотипе 47 хромосом. Проявления синдрома: малый череп, близко расположенные, чаще косые, глаза с монголоидным разрезом и нависающей складкой кожи над верхним веком, маленький нос с широкой плоской переносицей, деформированные округлые небольшие ушные раковины, толстые губы, полуоткрытый рот с выступающим большим изрезанным языком, низкий рост, короткие конечности, ладони, стопы и пальцы (мизинец мал и обычно загнут внутрь), недоразвитие гениталий, дегенерация семенников, задержка полового развития. Часто отмечаются пороки развития сердца, органов пищеварительного тракта, глубокая умственная отсталость, обычно в степени имбецильности. Мужчины с синдромом Дауна бесплодны, женщины редко могут иметь потомство. Больные отличаются замедленным физическим развитием, нарушениями моторной деятельности, мышечной слабостью. У 93% больных задерживается прорезывание временных зубов, у 64% — задержка прорезывания постоянных зубов, нередка гипоплазия моляров. Одним из частых признаков является тяжелая форма пародонтита. При болезни Дауна изменено состояние гуморального и клеточного иммунитета, с чем связана повышенная восприимчивость больных к инфекциям. Синдром чаще возникает у детей, возраст матери которых превышает 35 лет. Больные с синдромом Дауна обычно поддаются обучению бытовым навыкам, координации движений, речи и другим простым функциям.

Общим для всех форм хромосомных болезней являются тяжелые нарушения развития, обычно касающиеся и физического, и полового развития. К ним могут быть отнесены умственное и физическое недоразвитие, микроцефалия, деформация черепа, косолапость, пороки сердца, нарушение функций нервной и эндокринной систем.

8.3.4. Мультифакториальные болезни

Мультифакториальные болезни (болезни с наследственным предрасположением) — это прежде всего полигенные болезни, поскольку предрасположенность является многофакторной.

Болезни с наследственным предрасположением занимают особое место среди патологических состояний наследственной природы и отличаются от генных болезней тем, что для своего проявления нуждаются в сочетанном действии факторов внешней среды и генетических факторов. Они представляют собой наиболее обширную группу наследственной патологии, весьма многообразную по своим проявлениям.

Эти болезни могут быть как *моногенными*, т.е. вызываться мутацией единственного гена, так и *полигенными*, при развитии которых страдают многие гены. Как правило, эти формы по типу наследования рецессивные (аутосомные или сцепленные с Х-хромосомой).

Моногенные формы наследственного предрасположения проявляются при действии разных факторов среды: загрязнения воздуха, пищевых веществ, лекарств. Известно, например, что ряд пищевых веществ может вызывать патологическое состояние у лиц с наследственным предрасположением. Так, у некоторых людей после приема молока или молочной пищи наблюдается газообразование в кишечнике. В популяциях европейской расы такие индивиды составляют 10–20%, а у восточных народов, негров и индейцев Америки — до 70–100%. Это связано с аутосомным рецессивным признаком непереносимости лактозы. В кишечнике взрослых гомозигот отсутствует β-галактозидаза, поэтому молочный сахар не усваивается, а под действием микрофлоры кишечника подвергается брожению.

Известна значительная вариабельность в эффективности и побочных действиях лекарств среди различных групп населения и у разных лиц. Так, закапывание в глаза раствора глюкокортикоидов у некоторых людей вызывает сильное повышение внутриглазного давления, у других — меньшее, а у третьих внутриглазное давление совсем не повышается. С помощью близнецового и клинико-генеалогического методов обнаружено, что такая вариабельность в значительной степени детерминирована генетически.

Имеется и другой тип генетически обусловленных нарушений — задержка в выведении лекарств, обусловленная неправильным их метаболизмом. Так, например, после введения противотуберкулезного средства изониазида в стандартной дозе у некоторых лиц концентрация его в сыворотке через 6 ч значительно повышается. Это связано с тем, что он не ацетилируется и медленно выводится с мочой. У таких лиц наблюдаются побочные реакции на изониазид, связанные с поражением периферических нервов. Патологический аллель проявляет свое действие по аутосомно-рецессивному типу. На примере моногенных форм наследственного предрасположения можно видеть, что изучение генетических вариаций чувствительности к факторам окружающей среды становится все более актульным в связи с тем, что среда обитания человека «наполняется» все новыми и новыми факторами (лекарствами, пестицидами, пищевыми добавками и т.д.), с которыми человек не сталкивался в процессе своей эволюции.

Несмотря на то, что *полигенные болезни* с наследственным предрасположением — наиболее распространенная группа (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, язвенная болезнь, шизофрения, сахарный диабет, бронхиальная астма, псориаз и др.), механизм их возникновения наименее изучен.

8.3.5. Генетические болезни соматических клеток. Болезни с нетрадиционным типом наследования

Генетические болезни соматических клеток. К этой группе болезней относятся *злокачественные новообразования* (например, ретинобластома — злокачественное офтальмологическое заболевание, колоректальный рак), некоторые *аутоиммунные заболевания*, ряд *наследственных болезней* (например, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек — характеризуется образованием кист в почках, артериальной гипертензией, почечной недостаточностью) и *врожденных по-*

роков развития, *старение* (сопряжено с возникновением и накоплением мутаций в митохондриях соматических клеток, что приводит к появлению клеток с различными биоэнергетическими свойствами и развитию дегенеративных процессов).

Болезни с нетрадиционным типом наследования. В последние годы обнаружен ряд новых закономерностей наследования признаков (нормальных и патологических), не соответствующих закону Менделя. К ним относятся: геномный импринтинг (отдельные гены хромосом, экспрессия которых определяется полом передавшего их родителя), экспансия триплетных повторов, митохондриальная наследственность.

Геномный импринтинг (однородительские дисомии): в норме ребенок наследует по каждой паре хромосом, одну хромосому от отца, другую — от матери. У индивидов с однородительскими дисомиями число хромосом по всем парам нормальное, но одна пара представлена хромосомами только одного родителя. Механизм возникновения однородительской дисомии связан с нерасхождением хромосом в процессе гаметогенеза, что при оплодотворении приводит к трисомии. На ранних стадиях дробления третья хромосома может элиминироваться, и у зародыша остается две хромосомы одного родителя. Поскольку экспрессия отдельных генов определяется полом передавшего их родителя (геномный импринтинг: англ. *imprint* — отпечаток), в участках генома проявляется только один из двух аллелей — отцовский или материнский. Второй аллель, вследствие наличия на нем некоего отпечатка выключен или подавлен и не проявляется. Основную роль в процессе геномного импринтинга играет метилирование цитозиновых оснований ДНК с образованием 5-метилцитозина, способствующее выключению экспрессии генов с модифицированными нуклеотидами. У человека уже известно около 40 таких генов. Один из них — синдром *Прадера–Вилли,* который связан с геном, ответственным за синтез полипептида N малого ядерного рибонуклеопротеина (SNRPN), экспрессирующегося исключительно на отцовской хромосоме 15. Фенотипически проявляется умственной отсталостью, мышечной слабостью, выраженным ожирением, гипогонадизмом, низким ростом.

Экспансия триплетных повторов (динамические мутации или мутации экспансии) была открыта у человека (у животных не встречается) в начале 1990-х годов XX в. Суть мутаций этого типа заключается в нарастании числа триплетных повторов, расположенных в регуляторной или кодирующей части гена. Наиболее известные повторы, приводящие к развитию наследственной патологии, — повторы *цитозин-гуанин-гуанин* и *цитозин-аденин-гуанин.* В норме в среднем происходит около 30 повторов. Увеличение числа данных повторов до 200–4000 приводит к развитию тяжелых нейродегенеративных заболеваний (миотонические дистрофии, синдром ломкой Х-хромосомы или синдром Мартина–Белл и др.). Синдром Мартина–Белл проявляется умственной отсталостью, аутизмом, аномалией соединительной ткани, нарушением поведения.

Митохондриальная наследственность — наследование признаков, передаваемых через ДНК митохондрий (часть генетического материала находится в митохондриальном геноме). Митохондриальная ДНК (мтДНК) представляет собой небольшую кольцевидную молекулу длиной 16 569 пар оснований. В отличие от ДНК

ядерного генома она не связана с белками, имеет очень высокую «плотность генов», содержит 13 генов, кодирующих белки, 22 гена транспортных РНК и 2 гена рибосомальных РНК. Обнаружено большое число мутаций мтДНК, лежащих в основе целого ряда нейродегенеративных заболеваний и миохондриальных миопатий (*синдром MELAS* — мутация в гене тРНК лейцина — митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсулиноподобные проявления). Вначале развивается СД2 с инсулинорезистентностью, который переходит в СД1 с инсулинонедостаточностью с наличием аутоантител к антигенам островков поджелудочной железы.

8.3.6. Принципы лечения и профилактики наследственных болезней и заболеваний с наследственным предрасположением

Признание роли факторов внешней среды в проявлении наследственной патологии позволяет разрабатывать различные подходы к лечению больных с наследственными заболеваниями. Как и при лечении любого заболевания, можно выделить три основных подхода к лечению наследственных болезней и заболеваний с наследственным предрасположением.

1. *Симптоматическое* — лекарствами, хирургическое (удаление или замена пораженных очагов, например, полипоза толстой кишки, коррекция при незаращении верхней губы, врожденных пороках сердца).
2. *Патогенетическое* — коррекция обмена веществ (назначение диеты с низким содержанием фенилаланина при фенилкетонурии предотвращает развитие слабоумия); освобождение от продуктов обмена, являющихся субстратом патологической реакции (выведение железа при талассемии, гемосорбция при семейной гиперхолестеринемии); хирургическое шунтирование (наложение анастомоза между воротной и нижней полой веной при гликогенозах); возмещение недостающего продукта (введение тироксина при гипотиреозе, антигемофильного глобулина при гемофилии, инсулина при сахарном диабете) и т.д.
3. *Этиологическое* — исходя из успехов молекулярной биологии и генной инженерии, можно говорить о включении искусственно полученных генов в геном человека, и о возможности использования направленного химического мутагенеза, позволяющего индуцировать специфические мутации в строго определенном локусе (получение обратных мутаций — от патологического аллеля к нормальному), как о перспективе.

Профилактика наследственной патологии в целом, несомненно, является важнейшим разделом современной медицины и организации здравоохранения. В общей форме профилактика должна быть направлена на три типа наследственной патологии: 1) вновь возникающие наследственные болезни как результат спонтанной мутации в зародышевых клетках родителей; 2) болезни, унаследованные от предыдущих поколений; 3) заболевания, развивающиеся в результате наследственного предрасположения и действия проявляющих факторов внешней среды.

Чрезвычайно серьезную проблему представляет профилактика наследственных болезней за счет воздействия химических, физических и биологических фак-

торов среды, количество которых постоянно увеличивается в связи с научно-техническим прогрессом. Поскольку индуцированный мутагенез ведет к повышению частоты наследственных болезней, он, с точки зрения профилактической медицины, должен быть полностью исключен. Разработаны методы проверки факторов внешней среды на мутагенность, обоснована система генетических и гигиенических мероприятий по исключению мутагенных факторов.

Наиболее распространенным и эффективным подходом к профилактике наследственных болезней является *медико-генетическое консультирование*. Суть его заключается в определении прогноза рождения ребенка с наследственной болезнью, объяснении вероятности этого события консультирующимся, помощи семье в принятии решения.

Резюме

Роль возраста в возникновении и развитии патологии

В онтогенезе человека выделяют два периода развития организма: *пренатальный* и *постнатальный* (периоды роста, зрелости и старости).

Каждому возрасту свойственны свои особенности проявления и склонность к развитию определенных заболеваний.

Старость — заключительный этап онтогенеза, закономерно наступающий период возрастного развития. *Старение* — неизбежный биологический разрушительный процесс, приводящий к постепенному снижению адаптационных возможностей организма и, как следствие, к возникновению так называемых болезней пожилого и старческого возраста и повышению вероятности смерти.

Механизмы старения: снижение энергетических трат организма, увеличение содержания соединительной ткани, ослабление нервного контроля над деятельностью внутренних органов, угасание функции эндокринных желез.

Роль конституции организма в развитии патологии

Конституция организма — единый комплекс достаточно устойчивых структурных, биохимических, функциональных, психических особенностей организма, сложившихся на основе генотипа под влиянием факторов окружающей среды, оказывающих влияние на его сопротивляемость к действию болезнетворных факторов.

Основоположник учения о конституции — Гиппократ. Он различал следующие виды конституции человека по темпераменту: холерики, сангвиники, флегматики и меланхолики.

К. Сиго (1904) предложил выделять четыре типа телосложения: *дыхательный, пищеварительный, мышечный, церебральный.*

Классификация конституций, предложенная М.В. Черноруцким, основывается на особенностях телосложения: *астенический, гиперстенический, нормостенический типы.*

Согласно классификации Штефко–Островского выделяются: *астеноидный, торакальный, мышечный, дигестивный типы.*

Роль наследственности в развитии патологии

Наследственная изменчивость подразделяется на два основных вида — комбинативную (рекомбинационную) и мутационную.

Комбинативная изменчивость — возникновение новых сочетаний неизменных генов (ни качественно, ни количественно) за счет перегруппировки в мейозе и случайности встречи гамет при оплодотворении.

Мутационная изменчивость — возникновение мутаций, стойких изменений генома, приводящих к увеличению или уменьшению количества генетического материала, изменению нуклеотидов и их последовательности, передаваемых в процессе репликации генома от клетки к клетке и от поколения к поколению. По этиологии различают спонтанные и индуцированные мутации. По типу клеток выделяют соматические и половые мутации.

По характеру изменения генотипа различают *генные, хромосомные, геномные* мутации.

Наследственные болезни — болезни, возникновение и развитие которых связано с различными дефектами и нарушениями в наследственном аппарате клеток. *Врожденные болезни* — состояния, которые существуют уже при рождении ребенка. *Семейные болезни* — заболевания, встречающиеся среди членов одной семьи (родственников от двух до нескольких поколений).

Генные болезни — разнородная по клиническому проявлению группа заболеваний, обусловленных мутациями на генном уровне.

В группу генных болезней входят *аутосомные* (доминантные и рецессивные) и *сцепленные с полом* (доминантные и рецессивные) болезни.

Патогенез генных болезней напрямую связан с первичным эффектом мутантного аллеля и может проявляться на *молекулярном уровне*:

1) количественно избыточным синтезом полипептидных цепей (белка);
2) синтезом аномальной по первичной структуре полипептидной цепи (белка);
3) отсутствием синтеза полипептидной цепи (белка);
4) недостаточным синтезом нормальной полипептидной цепи (белка).

Для многих болезней основным звеном патогенеза выделяют *клеточный, органный, организменный уровень.*

Тяжесть и скорость развития болезни зависят от генотипа организма и условий среды.

Хромосомные болезни, или хромосомные аберрации, — это болезни, обусловленные индивидуальным отклонением от нормы структуры, количества, метаболизма и функции хромосом.

Хромосомные болезни можно разделить на две большие группы: вызванные *геномными мутациями*, т.е. изменением числа хромосом (полиплоидии, анеуплоидии) при сохранении структуры последних, и обусловленные *хромосомными мутациями*, т.е. изменением структуры хромосомы (транслокации, инверсии, делеции).

Основным звеном патогенеза хромосомных заболеваний является несбалансированность генотипа в результате геномных и хромосомных мутаций.

К хромосомным синдромам, связанным *с числовыми аномалиями половых хромосом,* относят *синдром Шершевского–Тернера, синдром Клайнфельтера, синдром трисомии X и полисомии X.*

К хромосомным синдромам, связанным *с числовыми аномалиями аутосом,* относят *синдром Патау, синдром Дауна.*

Мультифакториальные болезни (болезни с наследственным предрасположением) — это, прежде всего, полигенные болезни, поскольку предрасположенность является многофакторной.

Эти болезни могут быть как *моногенными*, так и *полигенными.* По типу наследования — рецессивными (аутосомными или сцепленными с Х-хромосомой).

К группе *генетических болезней соматических клеток* относятся злокачественные новообразования, некоторые аутоиммунные заболевания, врожденные пороки развития. Сопряжено с возникновением и накоплением мутаций в митохондриях соматических клеток старение.

Болезни с нетрадиционным типом наследования: геномный импринтинг (однородительские дисомии), экспансия триплетных повторов (динамические мутации или мутации экспансии), митохондриальная наследственность (мутации в митохондриальных генах).

Вопросы и задачи для повторения

Роль возраста в возникновении и развитии патологии

1. Перечислите и охарактеризуйте основные периоды развития человека в онтогенезе.
2. Назовите особенности патологии пренатального периода развития организма.
3. Назовите особенности патологии постнатального периода развития организма.
4. Старение организма.
5. Механизмы старения.

Роль конституции организма в развитии патологии

1. Определение понятия «конституция» организма человека.
2. Перечислите основные классификации конституций человека.
3. Современные взгляды на роль конституции человека в развитии патологии.
4. Дайте характеристику основных конституциональных типов.

Роль наследственности в развитии патологии

1. Дайте определение понятий «наследственная изменчивость», «модификационная изменчивость», «патологическая изменчивость», «комбинативная изменчивость» и «мутационная изменчивость».
2. Назовите основные виды мутаций и охарактеризуйте их.
3. Чем обусловлены генные и хромосомные мутации?
4. Генные болезни. Приведите примеры.
5. Дайте определение понятий «моногенные заболевания» и полигенные заболевания». Приведите примеры.
6. Назовите основные типы передачи наследственной патологии. Приведите примеры.
7. Болезни с наследственной предрасположенностью. Приведите примеры.
8. Хромосомные аберрации (хромосомные болезни и синдромы). Приведите примеры.

9. Что такое гетероплоидия по аутосомам и половым хромосомам?
10. Приведите примеры гетероплоидий по аутосомам и по половым хромосомам в виде полисомий и моносомий и кратко охарактеризуйте их.
11. Что следует понимать под врожденными болезнями или аномалиями (фенокопиями)?
12. Перечислите и кратко охарактеризуйте основные методы диагностики наследственных болезней.
13. Основные принципы профилактики и лечения наследственных болезней.

Задача 1

Какова вероятность рождения ребенка с гемофилией (в %), если отец страдает этим заболеванием, а мать здорова и не является кондуктором (носителем) гена гемофилии?

1. а) 100%; б) 50%; в) 25%; г) 0% (все дети будут здоровы).
2. По какому типу наследуется это заболевание?
3. Почему у женщины с геном гемофилии это заболевание не развивается?
4. Что является основой патогенеза гемофилии?

Задача 2

Если наследственное заболевание обусловлено аутосомно-рецессивным геном, а оба родителя фенотипически здоровы и гетерозиготны по этому гену, то какова вероятность (в %) того, что первый ребенок будет болен?

1. а) 0%; б) 25%; в) 50%; г) 75%; д) 100%.
2. Приведите примеры заболеваний с таким типом наследования.

РАЗДЕЛ

II

Типовые патологические процессы

ЧАСТЬ 1

Функции клеток и тканей при повреждении

Патофизиология повреждения клетки

9

9.1. Классификация видов повреждения клетки 199
9.2. Механизмы повреждения клетки 201
9.2.1. Повреждение мембран клетки и внутриклеточных структур 202
9.2.2. Повреждение энергетического обеспечения клетки 207
9.2.3. Повреждение процессов, контролирующих пластическое обеспечение клетки и деятельность ядра 214
9.2.4. Повреждения рецепторного аппарата клетки и внутриклеточной регуляции ее функций 214
9.3. Нарушение структуры и функции внутриклеточных органелл при повреждении 214
9.4. Основные типы гибели клеток 218
9.4.1. Некроз 219
9.4.2. Апоптоз 219
9.4.3. Анойкис 220
9.4.4. Аутолиз 221
9.4.5. Аутофагия 221
9.4.6. Пироптоз 222
9.4.7. Нетоз 222
9.4.8. Корнификация 223
9.4.9. Энтоз 223
9.4.10. Митотическая катастрофа 223
Вопросы и задачи для повторения 224

В основе болезни человека лежит повреждение клеток, выражающееся нарушением их структуры, метаболизма и функции, приводящее к нарушению клеточного гомеостаза и сокращению продолжительности жизни или гибели клеток. В понятие гомеостаза клетки входит постоянство концентрации H^+, содержания O_2, электролитов, воды, субстратов для энергетического и пластического обеспечения клетки, ферментов, нуклеотидов и других веществ.

9.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИДОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ

По этиологии:

- механические (удар, ушиб, сдавление, растяжение);
- физические (электрические, термические, радиационные);
- химические (соли тяжелых металлов, токсические вещества, недостаток или избыток жизненно важных для клеток веществ — кислород, витамины, гормоны);
- биологические (вирусы, бактерии, грибы, простейшие и др.).

По времени развития: острые (в течение секунд, минут, часов, дней) и хронические (недели, месяцы, годы).

При механической травме возникает острое повреждение клеток. При длительной гипергликемии развивается хроническое повреждение макрофагов, которые, поглощая в избытке гликозилированные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), расщепляя их и накапливая эфиры холестерина, превращаются в пенистые клетки.

По степени повреждения:

- обратимые (если последствия повреждения могут быть устранены самой клеткой, возникающие нарушения внутриклеточного гомеостаза незначительны и временны; например, при кратковременной ишемии миокарда);
- необратимые (если защитные механизмы не в состоянии устранить последствия повреждения, клетка либо сразу гибнет, либо значительно сокращается срок ее жизни).

Немедленную смерть клетки может вызвать повреждение цитоплазматической мембраны и лизосом. Накопление гликогена в лизосомах клеток при гликогенозах приводит к постепенному разрушению клеток.

Повреждения клетки могут быть специфическими (определяются особенностями патогенного фактора, вызвавшего это повреждение) и неспецифическими (не зависят от вида патогенного фактора и выявляются при повреждениях любых клеток).

Специфические проявления повреждения клетки:

- образование радиотоксинов при радиационном повреждении;
- появление кавитации при повреждении ультразвуком;
- подавление активности цитохромоксидазы в дыхательной цепи при отравлении цианидами;
- расширение синаптической щели, сглаживание складок постсинаптической мембраны нервно-мышечных синапсов вследствие аутоиммунного повреждения при тяжелой миастении.

Неспецифические проявления повреждения клетки:

1. Морфологические:

- повреждение и фрагментация плазматической мембраны клетки, набухание клетки, нарушение контакта с соседними клетками;
- разрывы и набухание мембран митохондрий, просветление их матрикса;
- разрывы и фрагментация мембран эндоплазматического ретикулума, расширение канальцев, уменьшение числа рибосом и нарушение их связи с мембранами;
- разрывы ядерных мембран, изменение размера и формы ядра, набухание ядра, гиперхроматоз стенки ядра;
- нарушение целостности мембран лизосом с последующей полной деструкцией клетки.

2. Функциональные:

- нарушение *барьерной* функции клеточных мембран: увеличение их проницаемости для ионов, белков, коллоидных красителей, аминокислот, нуклеотидов;

- нарушение *специализированной* функции клетки (снижение сократительной функции кардиомиоцитов); функции *биосинтеза* (снижение синтеза альбуминов гепатоцитами); *энергетической* функции клетки (снижение синтеза АТФ); *секреторной* функции (снижение синтеза и секреции стероидных гормонов клетками коры надпочечников); фагоцитарной активности;
- нарушение возбудимости клетки (повышение, а затем снижение по мере прогрессирования повреждения);
- активация синтеза медиаторов воспаления и ответа острой фазы (лейкотриенов, простагландинов, тромбоксанов, фактора активации тромбоцитов, интерлейкинов, фактора некроза опухолей).

3. Биохимические:

- повышение содержания в крови внутриклеточных белков, ферментов, пуриновых оснований;
- уменьшение внутриклеточного содержания АТФ и увеличение внутриклеточного содержания аденозиндифосфата (АДФ), аденозинмонофосфата (АМФ) и неорганического фосфора;
- повышение внутриклеточного содержания Na^+, H^+, Ca^{2+}, H_2O;
- повышение внеклеточного содержания K^+;
- денатурация молекул белков.

К признакам *необратимого* повреждения клетки относят: стойкое набухание митохондрий и выпадение солей кальция в осадок внутри мембран митохондрий; выход интегральных и высокомолекулярных белков из цитоплазматической мембраны; потеря внутриклеточных белков, ферментов и пуриновых оснований; сморщивание и дегенерация ядра; повреждение мембран лизосом и аутолиз клетки.

9.2. МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ

Различают четыре механизма повреждения клетки:

1) повреждение мембран клетки и внутриклеточных структур;
2) повреждение энергетического обеспечения клетки;
3) повреждение процессов, контролирующих пластическое обеспечение клетки и деятельность ядра;
4) повреждения рецепторного аппарата клетки и внутриклеточной регуляции ее функций.

Структуру мембран клетки можно представить по модели жидкокристаллической мембраны Сингера–Никольсона (*рис. 9.1*).

Основными компонентами мембран являются липиды и белки, которые находятся в постоянном движении. К мембранным липидзависимым белкам относятся Na^+/K^+-АТФ-аза, аденилатциклаза, цитохромоксидаза, ацил-КоА и др., главным образом интегральные белки, выполняющие транспортные, регуляторные, ферментные, рецепторные и другие функции. Физико-химическое состояние липидов влияет на конформационные свойства, доступность активных центров для субстрата, подвижность, возможность образования полиферментных комплексов связанных с ними белков. Состав и конформационные свойства белков влияют на состояние мембранных липидов; в частности, экранируя липиды, белки снижают действие

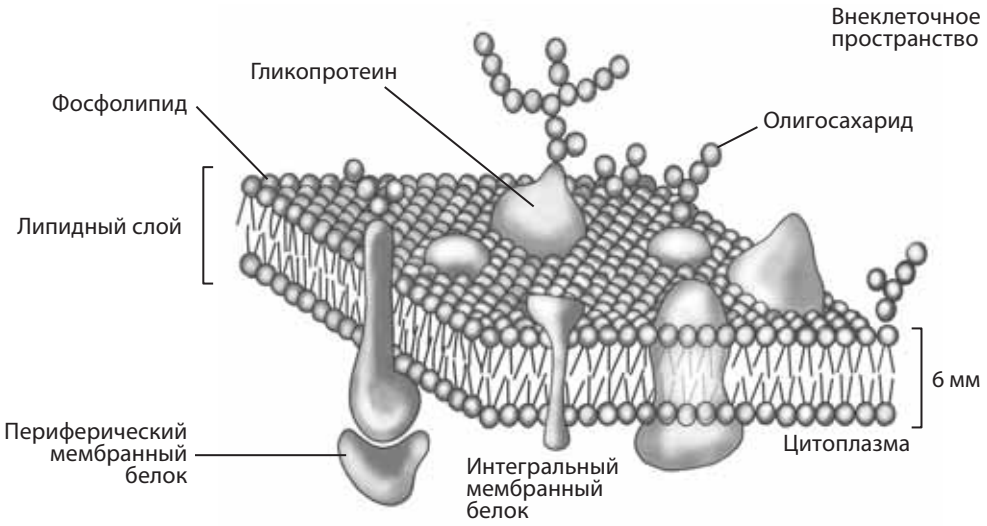


Рис. 9.1. Модель жидкокристаллической мембраны Сингера–Никольсона

на них фосфолипаз и свободных радикалов. При повреждении клеток нарушение целостности цитоплазматической мембраны может быть обусловлено повреждением как липидных, так и белковых ее компонентов, это типовой патологический процесс, присущий всем клеткам.

9.2.1. Повреждение мембран клетки и внутриклеточных структур

К повреждениям мембран клетки и внутриклеточных структур относятся:

- интенсификация перекисного окисления липидов;
- активация мембранных фосфолипаз и гидролаз лизосом;
- повреждение мембран амфифильными соединениями и детергентами;
- повреждение мембран компонентами системы комплемента;
- выраженный внутриклеточный ацидоз;
- растяжение и микроскопические разрывы мембран при набухании клеток и их органелл;
- повреждение мембран макромолекулами и иммунными комплексами.

Интенсификация перекисного окисления липидов. Дефицит энергии, снижение активности цитохром-с-оксидазы, повышение содержания прооксидантов и уменьшение содержания антиоксидантов нарушают процесс полного четырехэлектронного восстановления O_2 до H_2O. В месте повреждения накапливаются продукты его неполного восстановления — кислородные радикалы — высоко реакционноспособные, нестабильные соединения.

Важно знать

При присоединении к O_2 одного электрона образуется высоко реакционноспособный супероксидный анион-радикал ($\cdot O_2^-$).

При присоединении к O_2 двух электронов образуется пероксид-анион ($\cdot O_2^{2-}$), который связывает протоны с образованием пероксида водорода (H_2O_2), не являющегося радикалом, но легко образующего радикалы.

При присоединении к O_2 трех электронов молекула пероксид-аниона расщепляется на ионы O_2^- и O^-. O_2^- присоединяет протоны с образованием воды. O^- присоединяет протон и образуется гидроксильный радикал ($\cdot OH$).

Также возможны реакции перехода одной формы в другую, проходящие спонтанно, с участием ионов металлов переменной валентности (Fe^{2+}, Mn^{2+}, Cu^{2+} и др.).

Кислородные радикалы инициируют *перекисное окисление липидов* — цепную реакцию последовательного окисления жирных кислот или их остатков в составе других липидов (*рис. 9.2*). Субстратами процессов перекисного окисления липидов в клеточных мембранах являются полиненасыщенные жирные кислоты (например, арахидоновая кислота). Кислородные радикалы отнимают водород из групп $–CH_2–$ полиненасыщенной жирной кислоты, находящихся рядом с двойной связью. Это для них энергетически более выгодно, поскольку происходит делокализация неспаренного электрона между тремя атомами углерода. Образуется радикал жирной кислоты, который легко присоединяет O_2 и превращается в пероксидный радикал жирной кислоты. Этот радикал может отнимать водород от другой молекулы жирной кислоты. Возникает цепная реакция. Пероксиды легко распадаются

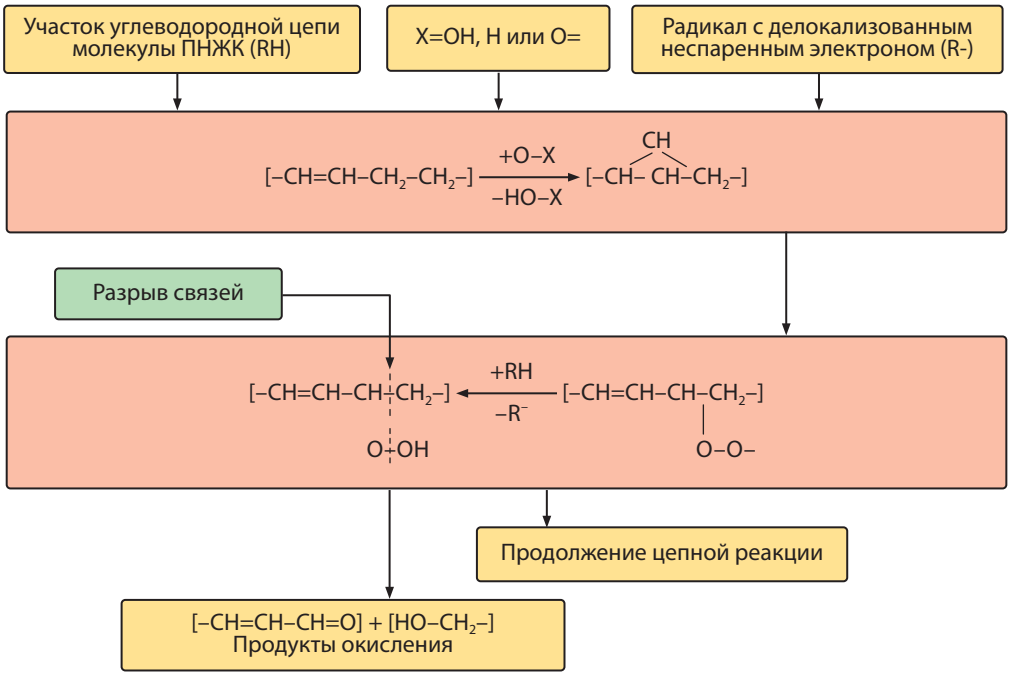


Рис. 9.2. Механизм перекисного окисления липидов. ПНЖК — полиненасыщенная жирная кислота

с образованием альдегидов путем разрыва в жирной кислоте углерод-углеродной связи, соседствующей с пероксидной группой. Это энергетически более выгодно, поскольку альдегиды имеют систему сопряженных двойных связей (C=C, C=O). В результате происходит нарушение структуры цитоплазматической мембраны из-за разрыва связей в жирной кислоте, как это показано на *рис. 9.2*.

Интенсивность перекисного окисления липидов регулируется соотношением факторов, активирующих (прооксиданты) и подавляющих (антиоксиданты) этот процесс.

К *прооксидантам* относятся: НАДФН, НАДН; липоевая кислота; ионы металлов переменной валентности; свободные радикалы, образующиеся в процессе обмена веществ (эндоперекиси простагландинов, продукты метаболизма лейкотриенов, адреналина).

Аскорбиновая кислота в концентрации 10^{-3} ммоль в присутствии Fe^{3+} и Cu^{2+} действует как прооксидант. Ионы Ca^{2+} в концентрации около 10^{-5} ммоль активируют перекисное окисление липидов путем высвобождения ионов Fe^{2+}, связанных с отрицательно заряженными группами липидов, и тем самым увеличивая концентрацию каталитически активного Fe^{2+} в системе.

Антиоксидантные факторы бывают двух видов: ферментные и неферментные.

К *неферментным* факторам антиоксидантной защиты клеток относятся:

- токоферол (витамин Е);
- провитамины группы А (β-каротин), витамин А (ретинол);
- убихинон (кофермент Q10);
- церулоплазмин;
- селенсодержащие и цинксодержащие соединения, ионол.

Однако большинству антиоксидантов присущи прооксидантные свойства в зависимости от концентрации данных веществ и природы соседних молекул. Витамины А, К, D, тироксин, глюкокортикоиды, эстрогены, холестерин оказывают дозозависимый эффект. Холестерин в высокой концентрации, увеличивая вязкость и стабилизируя мембраны, оказывает антиоксидантное действие. Ионы Ca^{2+} в концентрации около 10^{-4} ммоль и выше ингибируют активность перекисного окисления липидов.

К *ферментным* факторам антиоксидантной защиты клеток относятся:

- *супероксиддисмутаза* (СОД), локализующаяся в цитоплазме, мембране митохондрий и ядре, комбинирует две молекулы супероксидных радикалов и превращает их в перекись водорода и молекулярный кислород:

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

- *каталаза*, преимущественно находящаяся внутри пероксисом, преобразует две молекулы перекиси в две молекулы воды и молекулярный кислород:

$$H_2O_2 + H_2O_2 + \xrightarrow{каталаза} 2H_2O + O_2$$

- *глутатионпероксидаза*, локализующаяся в основном в цитоплазме, восстанавливает пероксид водорода до воды, а глутатионредуктаза (не содержащая *селен*), восстанавливает окисленный глутатион:

$$2GSH + H_2O_2 \xrightarrow{ГП} GSSG + 2H_2O$$
$$GSSG + 2НАДФН \xrightarrow{ГР} 2GSH + 2НАДФ$$

При повреждении клеток активность прооксидантов усиливается, а активность антиоксидантной системы резко снижается. По-видимому, антиоксидантную систему повреждают продукты перекисного окисления липидов, ацидоз, липидные перекиси. Ионизирующая радиация и *γ*-излучение ингибируют антиоксидантные ферменты.

Последствия активации перекисного окисления липидов для клеточных мембран:

- раннее увеличение пассивной проницаемости липидного слоя мембраны для ионов и воды из-за формирования сквозных полярных каналов (перекисных кластеров);
- увеличение в клетке содержания Na^+, Ca^{2+} и H_2O, потеря клеткой K^+;
- пробóй липидной части мембраны из-за снижения электрической стабильности мембраны;
- уменьшение содержания полиненасыщенной жирной кислоты в мембранах, увеличение доступности фосфолипидов для фосфолипаз, а белков — для протеаз;
- необратимая инактивация белков, обусловленная образованием поперечных белковых «сшивок» и окислением SH-групп белков;
- нарушение функции гликопротеинов и липидзависимых белков, выход интегральных белков из мембраны.

Активация мембранных фосфолипаз и гидролаз лизосом. Биохимический состав липидной фазы мембраны в основном регулируется ее фосфолипазами. При повреждении увеличивается внутриклеточное содержание ионов Ca^{2+} и H^+. Кальций является кофактором большинства внутриклеточных и мембранных (за исключением лизосомальных) ферментов (фосфолипаз, липаз, протеаз, эндонуклеаз). Поэтому при повреждении происходит избыточная активация ферментов и повреждение мембран клетки. При внутриклеточном ацидозе активируются фосфолипазы мембран лизосом. Мембраны повреждаются, гидролазы выходят из лизосом в цитоплазму и обусловливают аутолиз клетки. Это происходит либо на стадии перехода обратимых изменений в необратимые, или уже после гибели клетки. Нарушение метаболизма адениловых нуклеотидов и дефицит энергии, вызывая дефосфорилирование мембран, нарушают их структуру и облегчают взаимодействие фосфолипаз с фосфолипидами мембран. Нарушение биосинтеза фосфолипидов, интенсификация перекисного окисления липидов и преобладание процессов аккумуляции продуктов фосфолиполиза повреждают клеточные мембраны, обусловливают усиление гидролиза мембранных фосфолипидов и триацилглицеридов и избыточное образование *водорастворимых амфифильных соединений*

(свободных жирных кислот — СЖК, их недоокисленных метаболитов, КоА, карнитинпроизводных).

Повреждение мембран амфифильными соединениями и детергентами. В состав амфифильных соединений входят две части, одна из них гидрофильная, другая часть гидрофобная. По своей форме молекулы фосфолипидов похожи на сплющенный цилиндр, ¼ которого по длине приходится на гидрофильную полярную головку (холин, глицерин), а ¾ — на гидрофобные цепи жирных кислот (хвостовая часть). Продукты гидролиза фосфолипидов и триацилглицеридов в своей структуре тоже имеют гидрофильную (полярную функциональную группу типа COOH или ион небольшого размера) и гидрофобную (длинную неразветвленную углеводородную цепь) части. Форма их молекулы напоминает конус, поскольку размер их гидрофильной части в плоскости мембраны превышает размер гидрофобной части. Это объясняется окислением жирных кислот фосфолипидов при активации перекисного окисления липидов или отщеплением от фосфолипидов под действием фосфолипаз продуктов гидролиза, например, арахидоновой кислоты. В низких концентрациях амфифильные соединения существуют в водных растворах как мономеры, которые способны встраиваться в гидрофобный слой мембраны. Это ведет к стабилизации мембран, уменьшению их проницаемости, изменению функции мембранных липидзависимых белков. В высоких концентрациях амфифильные соединения повреждают мембрану, формируя в водной среде сферические мицеллы (*рис. 9.3*), которые внедряются в мембрану, выталкивая ионы Ca^{2+}, отдельные *фосфолипиды* и белки из мембраны. Повышается проницаемость мембраны, нарушаются функции белков (Na^+/K^+-АТФ-азы, Ca^{2+}-АТФ-азы и АТФ/АДФ-транслоказы).

Несколько мицелл могут формировать пору, внутренняя часть которой образована гидрофильными головками. Повышается неселективная проницаемость цитоплазматической мембраны и мембран органелл для электролитов и воды, утрачиваются барьерные свойства мембран.

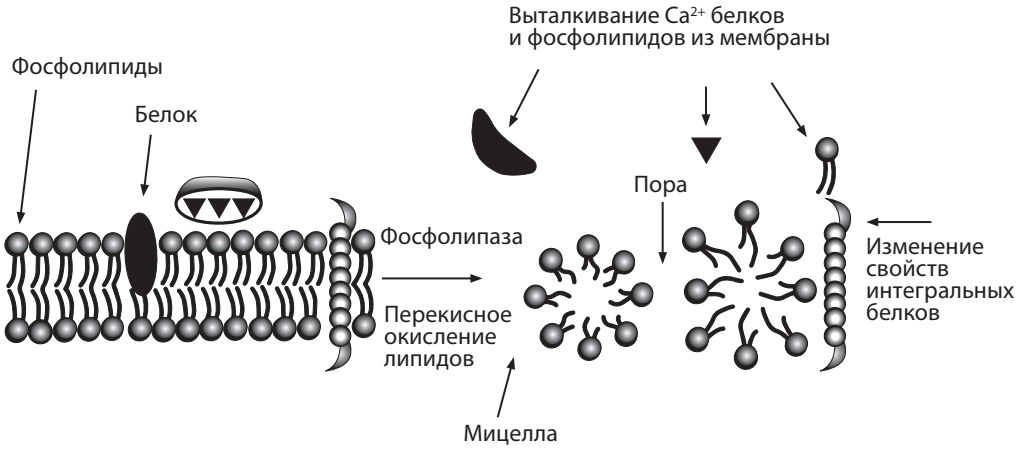


Рис. 9.3. Образование мицелл при активации перекисного окисления липидов и фосфолиполиза

Детергенты — это поверхностно-активные вещества, амфифильные соединения, способные связываться с мембранным белком гидрофобными связями, одновременно взаимодействуя полярными группами с водой.

Молекулы детергента (желчные кислоты и их соли, лизофосфолипиды, соли жирных кислот, мочевина, твин-80 и др.) разрыхляют мембрану, разрывают комплексы между липидами и белками, а также связи между белками. В высоких концентрациях детергенты образуют смешанные мицеллы детергента с липидами и комплексы, включающие белки, липиды и детергенты, которые обладают высокой степенью гидрофильности и вызывают повышение неселективной проницаемости мембран для ионов и воды.

Повреждение мембран компонентами системы комплемента

Комплементом называют систему самособирающихся сывороточных белков с каскадным ферментативным действием.

Комплемент является частью иммунной системы и защищает организм от бактерий и других возбудителей болезни. В норме белки комплемента присутствуют в сыворотке, биологических секретах, тканевой жидкости в форме неактивных предшественников. Взаимодействие их с иммунными комплексами, эндотоксинами, липополисахаридами, микроорганизмами вызывает последовательную активацию этих белков — каскад протеолитических реакций и сборку компонентов. Механизм активации комплемента эволюционно запрограммирован и не зависит от причины и места активации — это типовой механизм повреждения клеточных мембран.

Последствия активации системы комплемента:

- в цитоплазматической мембране формируется по́ра из компонентов комплемента (большой мембраноатакующий литический комплекс — C5b6789), через которую в клетку проникают ионы и вода, что вызывает осмотическую гибель клетки;
- водорастворимые фрагменты C3a и C5a вызывают дегрануляцию тучных клеток и освобождение биологически активных веществ, активацию и хемотаксис нейтрофилов и других эффекторных клеток, повышение проницаемости сосудистых стенок, развитие воспаления;
- фрагменты C3b и C4b (опсонины) встраиваются в цитоплазматическую мембрану, усиливают фагоцитоз и экзоцитоз гранул нейтрофилов;
- нарушение структуры мембраны обусловливает погружение высокомолекулярных иммунных комплексов в глубь клетки, необратимое повреждение цитоплазматической мембраны и клетки.

9.2.2. Повреждение энергетического обеспечения клетки

Развитие *энергодефицита* (нарушение транспорта, синтеза и утилизации АТФ) при повреждении клетки обусловлено падением внутриклеточного содержания кислорода, субстратов метаболизма, ферментов и АТФ; нарушением гомеостаза,

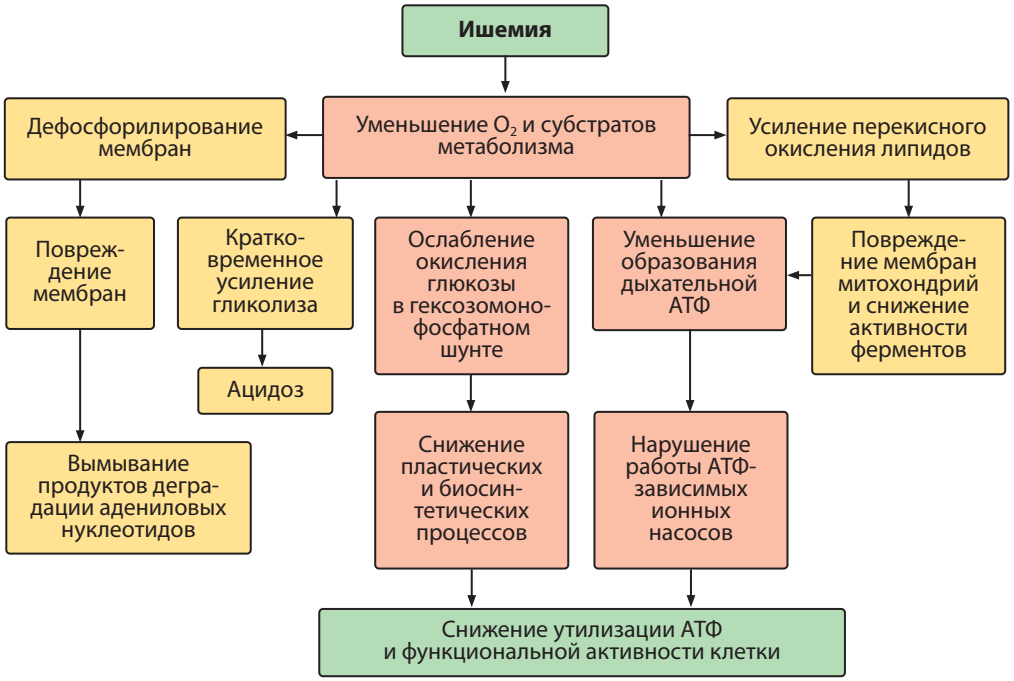


Рис. 9.4. Роль энергодефицита в повреждении клеток

активности ферментов, целостности плазматической мембраны и мембран митохондрий и эндоплазматического ретикулума (ЭР), нарушением связи ферментов с мембранами клетки; нарушением переноса протонов и электрохимического градиента. Путь дыхательного синтеза АТФ наиболее чувствителен к дефициту кислорода и прогрессивно снижается вплоть до прекращения при полной ишемии органа.

На дефицит O_2, субстратов метаболизма и АТФ (*рис. 9.4*) клетка реагирует следующими *компенсаторными реакциями*:

- мобилизацией внутриклеточных запасов энергии путем использования креатинфосфата, гликогена, глюкозы, триацилглицеринов;
- ограничением транспорта ионов и химических процессов синтеза;
- снижением функциональной активности клетки.

Усиление гликолиза как одного из механизмов компенсации обусловлено снятием ингибирующего влияния АТФ, активирующим воздействием продуктов распада АТФ, локальным выделением катехоламинов, образованием циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), увеличением в цитоплазме ионов Ca^{2+}. Регулятором усиления гликолиза является снижение содержания креатинфосфата, вызывающее повышение содержания АДФ, АМФ, рост активности фосфофруктозы. Однако даже в период максимальной активности гликолиз удовлетворяет потребности основного обмена лишь на одну-две трети и приводит к накоплению молочной кислоты.

Снижение активности полиферментных систем гликолиза субстратным торможением конечными продуктами распада, накоплением НАДН, НАДФН, ацидозом и истощением запасов субстратов гликолиза постепенно ослабляет гликолиз. При снижении содержания АТФ до 1–2% от исходного уровня гликолиз полностью прекращается. Падение внутриклеточного парциального напряжения O_2 ниже 1–2 мм рт. ст. ограничивает аэробные процессы образования энергии: образование ацетил-КоА из жирных кислот, пирувата и аминокислот; метаболизм ацетильных групп в цикле трикарбоновых кислот; транспорт электронов к O_2, сопряженный с фосфорилированием. Нарушается метаболизм углеводов, жиров и белков, в избытке образуются *недоокисленные продукты,* оказывающие повреждающее действие на мембраны:

- СЖК, ацилкарнитин и ацил-КоА, которые, внедряясь в липидный компонент мембран, повреждают мембраны и ферменты, в том числе участвующие в синтезе АТФ, транспорте АТФ от места продукции к эффекторным структурам клеток и утилизации энергии АТФ;
- токсичные средне- и низкомолекулярные продукты деградации белков;
- продукты катаболизма адениловых нуклеотидов (АДФ и АМФ), которые, связываясь с Fe^{2+}, усиливают его прооксидантную роль и активируют перекисное окисление липидов. При повреждении цитоплазматической мембраны эти соединения и ферменты вымываются из клетки, что затрудняет ресинтез АТФ и способствует дефициту энергии;
- лактат, пируват, продукты гидролиза АТФ, СЖК и их производные, НАДН, НАДФН, ФАДН обусловливают внутриклеточный ацидоз;
- накопление НАДН и НАДФН ведет к прекращению переноса электронов по дыхательной цепи мембран митохондрий, снижая термостабильность и устойчивость мембран митохондрий к литическому действию фосфолипаз и протеаз и способствуя «утечке» электронов, образованию кислородных радикалов.

При повреждении клетки нарушение систем транспорта АТФ часто опережает нарушение систем ее образования. Транспорт дыхательной АТФ из мембран митохондрий к местам ее использования осуществляется главным образом ферментом АТФ-АДФ-транслоказой и креатинкиназной ферментной системой. Для этих ферментов характерна низкая устойчивость к дефициту кислорода. Снижается содержание креатина, исполняющего челночную роль в транспорте энергии. При повреждении снижается активность АТФ-азы эффекторных структур поврежденной клетки. При повреждении клетки подавляется активность ферментов, нарушается целостность цитоплазматической мембраны и мембран органелл и связь их с ферментами, которые выходят через поврежденные мембраны во внеклеточную жидкость и кровь. Снижается активность процессов биосинтеза.

Последствия дефицита энергии в клетке:

- интенсификация перекисного окисления липидов;
- внутриклеточный ацидоз;
- нарушение работы АТФ-зависимых ионных насосов;

- угнетение процессов биосинтеза в клетке, восстанавливающих поврежденные мембраны;
- дефосфорилирование мембранных белков.

При дефосфорилировании мембранных белков изменяется заряд и конформационные свойства белков; нарушаются белок-липидные взаимоотношения; происходит локальное обнажение фосфолипидов, что повышает их чувствительность к действию фосфолипаз С и A_2. Следствием этого является повреждение мембран, потеря ферментов и пуриновых оснований, углубление энергодефицита. Дефосфорилирование мембранных белков сопровождается закрытием каналов пассивного транспорта Ca^{2+} в клетку, что нарушает Ca^{2+}-зависимые процессы в клетке, в частности сосудистый тонус.

Рассмотрим далее реперфузионное повреждение клеток, роль ионов кальция в повреждении клетки и роль внутриклеточного ацидоза.

Реперфузионное повреждение клеток. Развитие состояния дефицита энергии характерно для различных видов повреждения клеток, в том числе для ишемического повреждения. Ишемия — уменьшение кровенаполнения органа или ткани вследствие сниженного притока крови в эту область. Дефицит O_2 и субстратов метаболизма обусловливает подавление окислительных процессов, развитие дефицита энергии и включение типовых механизмов повреждения клетки.

Восстановление кровообращения в ткани после кратковременной ишемии может привести к полному восстановлению структуры и функций поврежденных клеток. Однако восстановление кровообращения после длительной ишемии может привести к развитию *реперфузионного повреждения*.

Восстановление кровоснабжения участка длительной ишемии сопровождается феноменом «*no-reflow*» — отсроченным неполным восстановлением кровотока: первоначальной реактивной гиперемией с последующим падением кровотока. По-видимому, феномен можно объяснить отеком и дисфункцией эндотелия, вазоспастическими изменениями тонуса стенки мелких резистивных сосудов, формированием тромбов, сдавлением капилляров отечной жидкостью и другими факторами.

Приток O_2 в зону повреждения, характеризующуюся дефицитом энергии и антиоксидантов, избытком прооксидантов и инактивированных ферментов, нарушенной связью ферментов с мембранами, приводит к интенсификации образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов. При восстановлении кровоснабжения после ишемии в очаг повреждения с кровью поступает большое количество фагоцитов.

При длительной ишемии в поврежденных тканях в избытке образуются хемоаттрактанты, активирующие фагоциты, которые накапливаются в поврежденных тканях и продуцируют биологически активные вещества и свободные радикалы. Избыточный приток Ca^{2+} в зону ишемического повреждения активирует Ca^{2+}-зависимые фосфолипазы, липазы, протеазы, эндонуклеазы и перекисное окисление липидов. Прогрессирует повреждение клеточных мембран, в том числе мембран митохондрий. Это способствует избыточному поступлению Ca^{2+} в мембраны митохондрий, необратимому нарушению их функции, прогрессированию дефицита энергии на фоне вымывания из клеток ферментов синтеза и транспорта АТФ. По-

сле длительной ишемии восстановление кровоснабжения органа или группы органов может привести к развитию ишемического шока, проявляющегося нарушением общего и местного кровообращения, циркуляторной гипоксией, синдромом полиорганной недостаточности. Важным патогенетическим звеном ишемического шока является действие свободных радикалов и токсических продуктов нарушенного метаболизма, поступающих из поврежденного участка в системный кровоток и обусловливающих активацию общих механизмов повреждения клеток всех органов и тканей.

Роль ионов кальция в повреждении клетки. В норме концентрация Ca^{2+} во внеклеточной среде примерно в 10 тыс. раз больше, чем внутри клетки. Через потенциалзависимые и лигандзависимые каналы цитоплазматической мембраны Ca^{2+} входит в клетку, связывается с мембранами, белками-переносчиками и депонируется в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме (Ca^{2+} является кофактором ферментов дыхательной цепи мембран митохондрий и ферментов, участвующих в синтезе липидов в эндоплазматическом ретикулуме). Ca^{2+} — внутриклеточный вторичный посредник: как положительно заряженный ион деполяризует мембрану и как химический агент влияет на работу ионных каналов, ферментов, рецепторов. При возбуждении клетки Ca^{2+} выходит из депо в цитоплазму, связывается с белками-переносчиками и участвует в фосфорилировании белков, в том числе насосов, удаляющих избыток Ca^{2+} из клетки.

При повреждении клетки резко увеличивается содержание Ca^{2+} в цитоплазме и матриксе митохондрий (*рис. 9.5*).

Вначале это обусловлено дефицитом энергии, активацией перекисного окисления липидов, нарушением работы АТФ-зависимых ионных насосов, внутриклеточным ацидозом, нарушением барьерной функции цитоплазматической мембраны. При падении электрического трансмембранного потенциала и активности H^+/Ca^{2+}-обменного механизма снижается способность депо аккумулировать Ca^{2+}, его уровень в цитоплазме резко повышается. Активируются Ca^{2+}-зависимые протеазы и фосфолипазы мембран митохондрий, повышается проницаемость мембран для Ca^{2+}. При перенасыщении митохондрий Ca^{2+} образуются фосфорные соли Ca^{2+}, выпадающие в осадок, что необратимо нарушает функцию митохондрий.

Необходимо запомнить

Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} — важнейший фактор повреждения клетки.

Увеличение осмотического давления в матриксе митохондрий сопровождается поступлением в них воды и набуханием органелл, разобщением процессов дыхания и фосфорилирования, снижением синтеза АТФ.

Последствия увеличения внутриклеточного содержания Ca^{2+}:

- активация Ca^{2+}-зависимых протеаз и мембраносвязанных фосфолипаз (кроме лизосомальных) обусловливает повреждение мембран клетки и инактивацию ферментов;

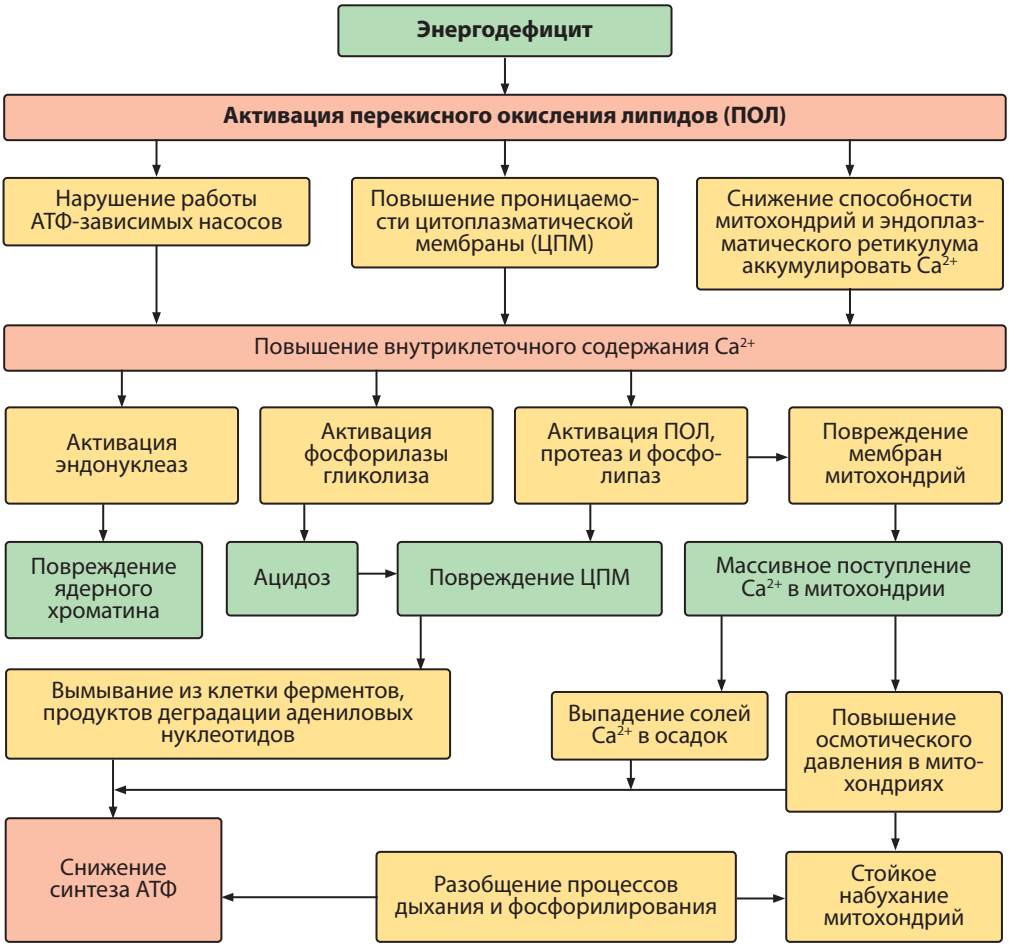


Рис. 9.5. Роль ионов кальция в повреждении клеток

- увеличение образования кислородных радикалов, субстратов перекисного окисления липидов (полиненасыщенной жирной кислоты), снижение активности антиоксидантной системы обусловливает интенсификацию перекисного окисления липидов;
- повреждение мембран митохондрий, разобщение процессов окисления и фосфорилирования уменьшает синтез АТФ;
- развитие мышечной контрактуры уменьшает запасы АТФ в клетке;
- повышение осмотического давления в клетке, набухание органелл и клетки, растяжение и микроскопические разрывы необратимо повреждают мембраны;
- активация фосфорилазы гликолиза усиливает внутриклеточный ацидоз, обусловливающий активацию фосфолипаз и протеаз мембран лизосом, аутолиз клетки;
- активация эндонуклеаз повреждает ядерный хроматин.

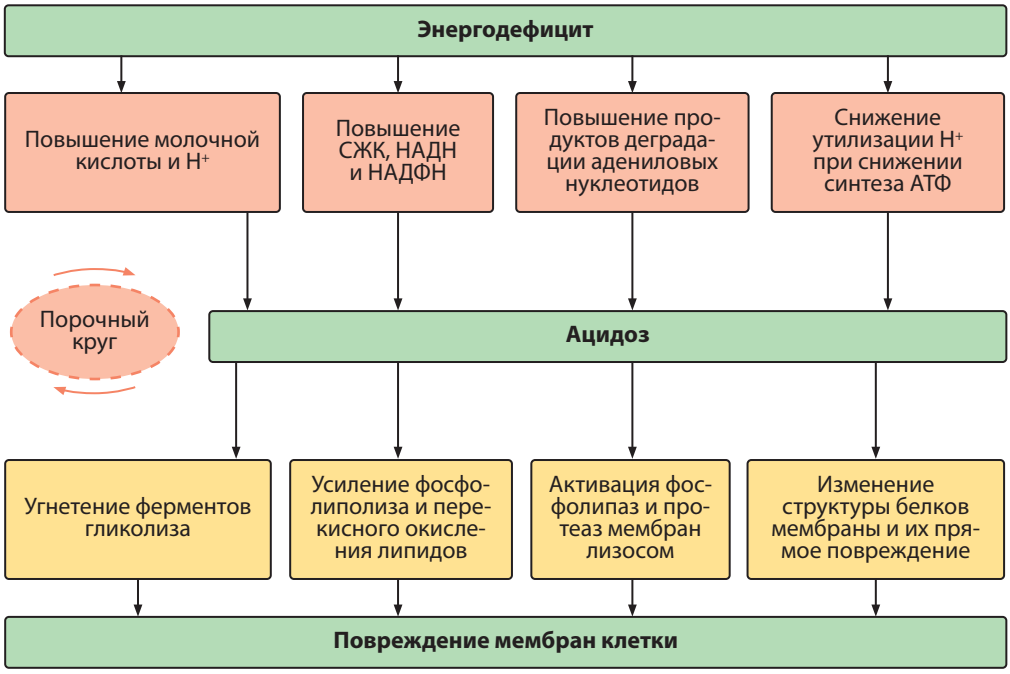


Рис. 9.6. Роль ацидоза в повреждении мембран клеток

Роль внутриклеточного ацидоза. Внутриклеточный *ацидоз* при повреждении (*рис. 9.6*) обусловлен дефицитом энергии; активацией гликолиза; снижением утилизации H^+ из-за уменьшения синтеза АТФ; гидролизом АТФ и других макроэргических соединений; накоплением недоокисленных продуктов углеводного и липидного метаболизма; восстановлением НАД и НАДФ; резким увеличением внутриклеточного содержания Ca^{2+}. Влияние ацидоза на мембранные структуры и функцию клетки зависит от степени его выраженности.

Умеренный ацидоз (снижение pH до 7,2–6,8) защищает клетку от повреждения: уменьшает активность аденилатциклазы, стимулируемой катехоламинами, снижает образование цАМФ; угнетает активность фосфолипаз; увеличивает активность Ca^{2+}-АТФ-азы в плазматической мембране на фоне высокого внутриклеточного содержания Ca^{2+}; активирует окисление сукцината в мембране митохондрий.

Выраженный ацидоз (снижение pH до 6,8–6,0) повреждает мембраны клетки и внутриклеточные процессы, ингибируя ферменты гликолиза, повышая гидролитический эффект ряда фосфолипаз, активируя перекисное окисление липидов, изменяя конформационные свойства мембранных белков, угнетая ферменты (креатинкиназную систему, АТФ-азу миозина), активируя лизосомальные фосфолипазы и протеазы, прямо повреждая белки мембран. Внутриклеточный ацидоз способствует интенсификации перекисного окисления липидов и нарушению метаболических процессов в цитоплазме.

9.2.3. Повреждение процессов, контролирующих пластическое обеспечение клетки и деятельность ядра

Нарушение функции ядра, рибосом и других органелл, ответственных за обеспечение клетки пластическими материалами, поддержание внутриклеточного гомеостаза и процессов клеточного деления происходит при повреждении мембран и инактивации ферментов типовыми механизмами повреждения.

Под действием мутагенных агентов (ионизирующие излучения, химические соединения, вирусы и др.) происходят повреждения генетического аппарата клетки, точковые мутации, одно- и двунитевые разрывы ДНК и образование поперечных сшивок. Биосинтез нуклеотидов нарушается большинством важных в клиническом отношении цитостатиков, они подавляют синтез предшественников ДНК.

К хромосомным аберрациям относят потерю или избыток хромосом, полиплоидию, реципрокные транслокации, делеции и дупликации. В процессе эволюции созданы основы надежности генетического аппарата клетки — это дублированность его структурных элементов, механизмы репарации и матричный принцип биосинтеза ДНК и РНК. Количественные изменения и структурные нарушения хромосом, генетическая нестабильность могут быть обусловлены нарушением процесса репарации ДНК, активацией протоонкогенов и превращением их в клеточные онкогены, инактивацией генов-супрессоров. Клеточные онкогены кодируют белки, участвующие в передаче сигнала, что позволяет регулировать клеточную пролиферацию, дифференцировку, процессы роста.

9.2.4. Повреждения рецепторного аппарата клетки и внутриклеточной регуляции ее функций

Повреждение рецепторного аппарата клетки и внутриклеточной регуляции ее функций могут быть обусловлены:

- активацией типовых механизмов повреждения биологических мембран, поскольку они нарушают липидный бислой мембран, взаимовлияние липидов, белков и гликопротеинов, конформационное строение рецепторов, нарушают связь ферментов с мембранами, вызывают потерю интегральных белков, что необходимо для полноценного функционирования рецепторов;
- длительным избыточным воздействием сигнального вещества на рецепторы, приводящим к активации перекисного окисления липидов и повреждению рецепторов;
- прямым повреждением токсинами, ядами, химическими веществами, наркотиками, образованием специфических антител к рецепторам и активацией комплемента, а также блокадой рецепторов конкурентными ингибиторами природного происхождения или лекарственными препаратами.

9.3. НАРУШЕНИЕ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ОРГАНЕЛЛ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ

Патология митохондрий. Энергия, вырабатывающаяся в митохондриях, требуется для большинства процессов, происходящих в клетке, поэтому повышение ее функциональной активности должно приводить к усилению выработки энер-

гии, вначале вследствие увеличения числа действующих митохондрий, а затем в результате их гиперфункции.

Первым признаком повреждения митохондрий является длительное *набухание*. Умеренное набухание способствует усилению энергообразования, что может рассматриваться как приспособительный процесс, а чрезмерное набухание приводит к снижению выработки энергии в митохондриальном аппарате и может оказаться инициальным механизмом в развитии патологии клетки. Типовой реакцией митохондрий при усилении функции клетки является их набухание. Набухание связано с уменьшением количества в этих органеллах АТФ, которая усиленно расходуется при гиперфункции митохондрий с соответствующим увеличением количества АДФ. Под влиянием АДФ повышается проницаемость мембран и возрастает осмотическое давление в митохондриях, что приводит к поступлению в них повышенного количества воды, и они набухают. Набухание митохондрий является одним из важных проявлений приспособительной реакции клетки в условиях усиления ее функциональной активности.

Если набухание митохондрий становится чрезмерным, выработка энергии в них уменьшается и развивается патология (*«митохондриальные болезни»*). Это происходит вследствие того, что при очень сильном набухании кристы перерастягиваются, что ведет к увеличению расстояния между соседними молекулярными комплексами, которые передают друг другу электроны и протоны. Кроме того, набухание митохондрий, как правило, сопровождается деструкцией их крист тем сильнее, чем резче выражено набухание, в связи с чем наблюдается прогрессирующее снижение выработки энергии.

Аналогичные явления происходят со стороны наружной митохондриальной мембраны, которая, как и кристы, принимает участие в выработке энергии. При умеренном набухании митохондрий ее поверхность также увеличивается, а при чрезмерном — повреждается.

Независимо от вида и характера действия патогенного фактора на митохондрии, они отвечают стандартной реакцией, выражающейся в их набухании, повышении проницаемости для ионов и водорастворимых молекул. В результате нарушения свойств липидного слоя мембраны, недостаточности синтеза макроэргов и ослабления дыхательного контроля, а также при активации собственной митохондриальной фосфолипазы процесс переходит в необратимую стадию, что приводит к разрушению этих органелл, патологии и гибели клетки.

Вторым признаком повреждения митохондрий являются *уменьшение или полное исчезновение матрикса* (пространства между кристами, заполненного водой и коллоидами). При патологическом воздействии в матриксе митохондрий может происходить ряд изменений: вначале, как правило, уменьшается его количество, затем матрикс подвергается вакуолизации, т.е. в митохондриях образуются полости. В конечном счете, происходит полное вымывание матрикса из митохондрий. С уменьшением количества матрикса ослабляется интенсивность процесса энергообразования в митохондриях.

Третий признак повреждения митохондрий — *уменьшение их числа*. Это обусловлено тем, что вследствие чрезвычайно высокой нагрузки основная доля выра-

батывающейся энергии идет на преодоление этой нагрузки и на выполнение функции. Поэтому на пластические процессы, в том числе и на обеспечение ресинтеза самих митохондрий, энергии не хватает. Митохондрии гибнут и не восстанавливаются, а энергообеспечение клетки начинает падать, что снижает ее приспособительные возможности и устойчивость к патогенным воздействиям.

Необходимо запомнить

Повреждение митохондрий является переломным моментом, после которого изменения в клетке, вызванные повреждающим фактором, становятся необратимыми, и клетка погибает.

Патология эндоплазматического ретикулума. Эндоплазматический ретикулум представляет собой единый комплекс пластинчатых трубчатых и везикулярных мембранных структур. Занимает большой объем цитоплазмы, располагается близко к ядру.

Эндоплазматический ретикулум подразделяется на две функционально различные структуры: гладкий эндоплазматический ретикулум и шероховатый эндоплазматический ретикулум.

В *гладком* эндоплазматическом ретикулуме происходит биосинтез различных липидов для мембран (в том числе и холестерина) и накопление Ca^{2+}. Здесь же находится и мощная система железозависимых оксидаз (содержит цитохром Р450), представляющих собой дезинтоксикационную систему клетки.

С *шероховатым* эндоплазматическим ретикулумом связано множество рибосом, где происходят синтез и модификация белка и липидов для всех клеточных мембран.

Участие эндоплазматического ретикулума в жизненно важных биосинтетических процессах клетки особо подчеркивает его роль в патологии. Гипоксия, инфекционные процессы, ионизирующее облучение, алкоголь и др. вызывают набухание эндоплазматического ретикулума. Изменяется его конфигурация, появляются крупные вакуоли и петли. Данная дезорганизация в первую очередь нарушает транспорт вновь синтезированных белков (затрудняется их передача аппарату Гольджи). Они накапливаются в цитоплазме и по мере, например, усиления действия гипоксии или ацидоза происходит их денатурация. В поврежденном эндоплазматическом ретикулуме изменяется число рибосом, расположенных на его мембранах.

Патология рибосом. Повреждающие воздействия на клетки вызывают изменения в строении и функции рибосом. При этом отмечается изменение числа рибосом, сидящих на эндоплазматическом ретикулуме, и их конфигурации в протоплазме клетки. Они сопровождаются нарушением трансляции с образованием полипептидных цепочек в цитозоле и митохондриях. Изменения рибонуклеопротеидных комплексов рибосом, а также рецепторов к ним могут сопровождаться снижением связывания рибосом в ходе образования секреторных белков. Такие вновь образованные полипептидные цепочки быстро разрушаются в матриксе цитоплазмы. Патология ядрышкового аппарата при-

водит к снижению содержания рибосом в цитоплазме и подавлению пластических процессов в организме.

Некоторые особенности имеет патология митохондриальных рибосом. Их нарушения вызывают препараты, блокирующие белковый синтез у бактерий, например левомицетин, эритромицин, которые не влияют на активность цитоплазматических рибосом.

Патология лизосом. Лизосомы являются сферическими органеллами, окруженными мембраной и содержащими гидролитические ферменты, число которых достигает 70. Наибольшая роль принадлежит лизосомальным протеиназам (эндо- и экзопептидазы), которые осуществляют полный или ограниченный протеолиз белков. Ферменты синтезируются в комплексе Гольджи и эндоплазматической сети и участвуют в процессах внутриклеточного пищеварения. Гидролитические ферменты лизосом разрушают белки, нуклеотиды, углеводы и жиры. Гибель клеток сопровождается разрушением мембран лизосом, в результате чего клетка подвергается саморазрушению (аутолизу).

Лизосомы играют важную роль в динамике патологических процессов. При воспалении ферменты лизосом инициируют целый ряд реакций, лежащих в основе развития альтерации, экссудации и пролиферации. Повреждение лизосом является важным звеном в процессе развития шока. Так, например, при шоке резко повышается проницаемость мембран лизосом лейкоцитов крови, происходит выход их ферментов в цитоплазму и циркулирующую кровь, нарушение функции гладкомышечных элементов сосудистой стенки. Этот механизм является одним из тех, которые при распространенном процессе аутолиза клеток крови вызывают резкое падение артериального давления и смерть как следствие так называемой «необратимой» стадии шока.

Одной из форм повреждения лизосом является недостаточность ферментов в клетке, которая может быть первичной и вторичной.

Первичная недостаточность возникает в результате нарушения синтеза ферментов, обусловленного наследственным дефектом аппарата синтеза белка, вследствие изменения нуклеотидной последовательности в пределах одного гена или группы генов. В результате возникают моногенные болезни (фенилкетонурия, галактозурия, фруктозурия и др.), обусловленные недостаточностью одного фермента, или полигенные болезни (врожденный сахарный диабет, ранний атеросклероз и др.), связанные с дефицитом нескольких ферментов. Первичная недостаточность ферментов лизосом приводит к развитию заболеваний, носящих название «лизосомные болезни» или «болезни накопления». Суть этих заболеваний сводится к тому, что вследствие врожденного дефекта ферментного набора лизосом они теряют способность расщеплять тот или иной субстрат. Он накапливается в лизосомах и постепенно заполняет их целиком. Такие лизосомы, потерявшие способность к выполнению своих специфических функций, начинают заполнять клетку, в итоге она превращается в огромную каплю того вещества, которое не смогли расщепить дефектные лизосомы. Появление все большего и большего количества таких клеток приводит в конечном счете к резкому нарушению функции соответствующего органа. Чаще всего при этих болезнях, связанных с избы-

точным накоплением в клетках веществ, поражаются печень, мышцы и особенно ЦНС, что ведет к возникновению тяжелых заболеваний, часто заканчивающихся смертью.

Вторичная недостаточность ферментных систем лизосом является приобретенной и связана с воздействием патогенных факторов непосредственно на ферменты. К таким воздействиям относятся: инактивация активных центров ферментов токсинами, солями тяжелых металлов; резкие изменения температуры, осмоляльности клетки, кислотности; недостаточность энергетического обеспечения деятельности ферментов, нарушение связи некоторых ферментов с мембранами. Вторичное снижение ферментативной активности также может быть обусловлено недостаточной стимуляцией образования вторичных посредников (цАМФ и цГМФ) в результате нарушения деятельности аденилатциклазной системы цитоплазматической мембраны клетки.

Таким образом, патология лизосом играет чрезвычайно важную роль в развитии ряда заболеваний и патологических процессов.

9.4. ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ГИБЕЛИ КЛЕТОК

Когда нарушения гомеостаза поврежденной клетки достигают критического уровня и приводят к необратимым нарушениям неравновесного состояния клетки и окружающей ее среды, наступает гибель клетки. Смерть клетки характеризуется прекращением всех жизненных процессов в ней: обмена веществ, синтеза белков, активного транспорта электролитов и т.д. Смерть клетки обычно сопровождается саморазрушением — *аутолизом* (распад клеток и тканей в организме под действием содержащихся в них гидролитических ферментов без помощи бактерий).

Необходимо запомнить

Гибель на уровне клетки — это прекращение ее функции в целом, а также прекращение функций ее органелл.

Гибель на молекулярном уровне — это прекращение взаимодействия молекул, их частичное разрушение в тех системах, которые обеспечивают жизненно важные процессы в органеллах и их структурных компонентах.

Гибель, или смерть, клетки — явление широко распространенное не только в патологии, но и в периоде антенатального и постнатального развития организмов.

Процессы, предшествующие гибели клетки, когда нарушения внутриклеточного гомеостаза, вызванные повреждающими агентами, устраняются при мобилизации внеклеточных и внутриклеточных защитных механизмов и носят обратимый характер, именуются *паранекрозом*. Например, обратимыми могут быть повреждения миокардиоцитов при рефлекторной ишемии миокарда, эритроцитов при кратковременных изменениях осмотического давления крови, клеток кожи при эритеме, вызванной ультрафиолетовыми лучами, эпителия слизистой носа при воздействии пыльцы злаковых трав у больных поллинозом.

Если повреждающие агенты вызывают стойкие изменения внутриклеточного гомеостаза, неустранимые при вовлечении внеклеточных и внутриклеточных за-

щитно-компенсаторных механизмов, развиваются необратимые повреждения клеток (*некробиоз* — стадия повреждения клеток, непосредственно предшествующая моменту их гибели).

9.4.1. Некроз

Морфологическим выражением смерти клетки является ее некроз.

Некроз — гибель клетки, сопровождающаяся необратимым прекращением ее жизнедеятельности, заключающаяся в постепенном ферментативном разрушении клетки и денатурации ее белков.

Некроз — это процесс, относящийся к морфологическим изменениям, регистрируемым после гибели клетки; развивается в результате воздействия на клетки экстремальных факторов достаточной мощности (бактериальной и вирусной инфекции, токсинов, радиации, тепловых воздействий и др.), вызывающих необратимое повреждение цитоплазматической мембраны клеток с нарушением их барьерной функции. Морфологическими признаками изменения клетки при некрозе является набухание клеток и митохондрий, фрагментация цитоплазматической мембраны и мембран митохондрий, эндоплазматического ретикулума и лизосом, распад хроматина и полная деструкция цитоскелета. Повреждение обычно затрагивает множество клеток, поскольку выход ферментов из цитоплазмы и органелл обусловливает повреждение соседних клеток, развитие воспаления и образование некротических зон. Некроз — пассивный неуправляемый распад клетки, заканчивающийся ее аутолизом и поглощением макрофагами. Гибель клетки путем некроза всегда сопровождается повреждением окружающих клеток и развитием воспаления.

Различают сухой (*коагуляционный*) и влажный (*колликвационный*) некроз.

Сухой некроз характеризуется отсутствием или резким уменьшением кровоснабжения тканей, количества содержащейся в них влаги, низкой активностью гидролитических ферментов. При сухом некрозе в клетке развивается выраженный ацидоз, идет коагуляция белков и накопление кальция, сопровождающееся агрегацией элементов цитоскелета.

Влажный некроз характеризуется увеличением кровоснабжения тканей, количества содержащейся в них влаги, высокой активностью гидролитических ферментов при участии фагоцитов.

9.4.2. Апоптоз

Другим проявлением необратимого повреждения клетки и ее гибели является апоптоз.

Апоптоз (генетически запрограммированная клеточная гибель) реализуется в норме и патологии, обусловливает гибель и удаление единичных клеток, продуцирующихся в избытке, неправильно развивающихся или имеющих поврежденную ДНК.

Это регулируемый, активный процесс самоликвидации на клеточном уровне, требующий затрат энергии и сопровождающийся синтезом специфических белков.

Апоптоз инициируется активацией рецепторного аппарата биологически активными веществами (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-10, γ-интерфероном, глюкокортикоидами), действием повреждающих факторов (свободных радикалов, этанола, бактериальных токсинов, вирусов), запускающих механизмы самоуничтожения клетки. Сигналы, обусловленные активацией рецепторов, поступают в ядро. Существуют два сигнальных пути активации апоптоза.

1. *Рецептор-зависимый* сигнальный путь. Процесс апоптоза начинается со взаимодействия специфических внеклеточных лигандов с рецепторами клеточной гибели, экспрессированными на поверхности клеточной мембраны. Рецептор, активированный лигандом, взаимодействует с соответствующим внутриклеточным адаптером. Адаптер, ассоциированный с рецептором смерти, вступает во взаимодействие с эффекторами — пока еще неактивными предшественниками протеаз из семейства инициирующих каспаз — с прокаспазами. В результате цепочки взаимодействия «лиганд-рецептор-адаптер-эффектор» формируются агрегаты (апоптосомы или сигнальные комплексы, индуцирующие смерть), в которых происходит активация каспаз.

2. *Митохондриальный* сигнальный путь реализуется в результате выхода апоптогенных белков из межмембранного пространства митохондрий в цитоплазму клетки. Высвобождение апоптогенных белков предположительно может осуществляться двумя путями: за счет разрыва митохондриальной мембраны или путем открытия высокопроницаемых каналов на внешней мембране митохондрий. Митохондриальный сигнальный путь связывают с раскрытием пор митохондриальной мембраны, приводящим к снижению мембранного потенциала и высокоамплитудному набуханию митохондрий вследствие осмотического дисбаланса.

Морфологические изменения клетки при апоптозе:

- конденсация цитоплазмы («сморщивание» клеток);
- агрегация хроматина вблизи ядерной оболочки;
- формирование на поверхности клетки выпячиваний с последующим их отшнуровыванием и образованием ограниченных мембраной апоптозных телец различного размера, содержащих фрагменты ядра и органеллы;
- фагоцитоз апоптозных телец соседними клетками или макрофагами;
- сближение окружающих клеток без изменений архитектоники ткани, сохранение целостности цитоплазматической мембраны.

При этом отсутствует воспалительная реакция, поскольку содержимое клетки не попадает в окружающую ткань. Апоптоз играет важную роль в механизмах различных заболеваний. Избыточная активация апоптоза обусловливает развитие дегенеративных болезней — болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, апластической анемии и остеопороза. Однако угнетение апоптоза характерно для лейкозов.

9.4.3. Анойкис

Разновидность апоптоза — анойкис: программированная гибель клетки в отсутствие клеточно-матриксных взаимодействий (при отделении клетки от внекле-

точного матрикса). Анойкис аналогично апоптозу направлен на поддержание тканевого гомеостаза. Нарушение анойкиса является составляющей патогенеза опухолевого процесса и, в частности, образования метастазов.

9.4.4. Аутолиз

Аутолиз (*autolysis,* греч. *auto* — сам, *lysis* — разложение, распад, син. самопереваривание) — распад клеток и тканей организма, под влиянием содержащихся в них гидролитических ферментов.

В процесс лизиса поврежденной клетки, помимо ее собственных ферментов, могут включаться и другие неповрежденные клетки — фагоциты, микроорганизмы.

9.4.5. Аутофагия

Аутофагия (аутофагическая клеточная смерть) — вид клеточной гибели, когда происходит деградация органелл и цитоплазматического материала клетки, осуществляющаяся путем активации аутофагосом и активного функционирования лизосом, с последующей их утилизацией, необходимой для рециклирования собственного клеточного материала, для дифференцировки, развития и поддержания гомеостаза организма.

Причина запуска аутофагической клеточной гибели — различные виды клеточных «стрессов», такие как повреждение ДНК, цитозольная перегрузка кальцием, ионизирующее излучение, действие активных форм кислорода и др.

Типы аутофагии: макроаутофагия, микроаутофагия и шаперонзависимая аутофагия.

Макроаутофагия — форма аутофагии, при которой происходит отделение участка клетки двойным мембраносвязанным пузырьком (аутофагосома), в котором содержатся удаляемые органеллы и цитоплазма. Этот пузырек сливается с лизосомой, образуя аутофаголизосому, где происходит переваривание поврежденных органелл и неиспользованных белков.

Микроаутофагия — процесс захвата и поглощения цитоплазматического материала лизосомой через лизосомальную мембрану. Клетка при этом сохраняет свою жизнеспособность. Это позволяет клетке переваривать белки при нехватке энергии или строительного материала (например, при голодании).

Шаперонзависимая аутофагия — специфический путь, который делает возможным выборочное уничтожение поврежденных белков путем распознавания их комплексом, содержащим белки-шапероны (Hsc70). При шаперонзависимой аутофагии не происходит тотального поглощения органелл или избирательного распознавания субстрата. Белки цитоплазмы, распознаются комплексом белков-шаперонов и направляются к лизосомной мембране, где они взаимодействуют с трансмембранными протеинами лизосом, погружаются внутрь и расщепляются.

Данный вид повреждения — один из способов избавления клеток от «ненужных» органелл, неиспользованных белков и «ненужных» клеток.

Стадии аутофагии и процессы, происходящие при участии аутофагии. Вначале образуются аутофагосомы, пузырьки, окруженные двуслойной мембраной, содержащие часть цитоплазмы или клеточные органеллы. Аутофагосомы сливаются с лизосомами, и в аутолизосомах под действием гидролаз происходит деградация органелл и макромолекул до молекул, из которых формируются новые биополимеры и органеллы. Аутофагия отличается от апоптоза. В частности, нет активации каспаз, конденсации хроматина и характерной фрагментации ДНК. При мутации или инактивации генов, отвечающих за аутофагию, данный механизм нарушается. Причем очень важен баланс между образованием аутофагосом и их деградацией в лизосомах. Избыточная аккумуляция аутофагосом в нейронах обусловливает болезнь Гентингтона. При нарушении аутофагии в долгоживущих и неделящихся нервных клетках накапливаются β-амилоид при болезни Альцгеймера и α-синуклеин при болезни Паркинсона. Чрезмерная аутофагия может привести к смерти клетки. Установлена важная роль аутофагии при карцерогенезе. На ранних стадиях клеточной трансформации аутофагия играет супрессорную роль в развитии опухолей. Для сформировавшейся опухоли аутофагия отвечает за устойчивость опухолевых клеток к химиотерапии. Разрушение соединительнотканного матрикса при ревматоидном артрите, миодистрофии, инфаркте миокарда связано с высвобождением лизосомальных ферментов. Аутофагия участвует в заживлении ран и воспалительных повреждениях тканей, удаляя погибшие клетки и их фрагменты.

9.4.6. Пироптоз

Пироптоз — вид запрограммированной, провоспалительной, некротической гибели лейкоцитов (моноцитов) и макрофагов, при котором в результате активации каспазы-1 происходит нарушение целостности плазматической мембраны и быстрое высвобождение наружу содержимого клетки.

В основе пироптоза лежит образование инфламмасомы (многобелковый олигомерный комплекс, отвечающий за активацию воспалительного ответа) и избыточная продукция провоспалительного цитокина IL-1.

9.4.7. Нетоз

Нетоз — вид клеточной смерти нейтрофилов, эозинофилов, тучных клеток и базофилов, при котором происходит выброс деконденсированного хроматина, связанного с гистонами и внутриклеточными гранулами с образованием так называемых «нейтрофильных ловушек».

При нетозе нейтрофил проходит *стадии:* 1) деконденсация хроматина; 2) наработка активных форм кислорода; 3) дегрануляция; 4) выброс ДНК-сети (ДНК-

ловушки), связанной с активными формами кислорода, гистонами, миелопероксидазой и другими молекулами, повреждающими патоген. Патогены (бактерии, грибы, паразиты и вирусы) «запутываются» в сетях и гибнут.

9.4.8. Корнификация

Корнификация (кератинизация, ороговение) — специфическая форма программируемой смерти клетки, касающаяся внешнего слоя эпидермиса.

Вариант клеточной смерти, приводящий к образованию ороговевающего слоя (корнеоциты). На молекулярном уровне ороговение происходит в результате функционирования специфического механизма дифференцировки эпителиальных клеток, в ходе которого кератиноциты экспрессируют все ферменты и субстраты, необходимые для построения эпидермального барьера, позволяющего изолировать организм от окружающей среды.

Признаки:

1) ограничена кератиноцитами;
2) функционально связана с образованием рогового эпителия;
3) необходима для построения эпидермального барьера, позволяющего изолировать организм от окружающей среды;
4) включает *активацию трансглутаминаз*, которые образуют перекрестные сшивки между специфическими белками.

Критериями ороговения принято считать усиление экспрессии трансглутаминаз и их субстратов, а также перекрестное связывание белков ороговевшей оболочки.

9.4.9. Энтоз

Энтоз («клеточный каннибализм») — вид клеточной гибели, при котором одна клетка внедряется в другую клетку, не являющуюся фагоцитом.

В результате образуется структура «клетка-в-клетке». Энтоз может развиться как между клетками одной гистогенетической принадлежности (*гомологический* энтоз), так и между клетками различной гистогенетической принадлежности (*гетерологический* энтоз).

Биологическая роль клеточного каннибализма — способ жизнеспособности злокачественной опухоли при неблагоприятных условиях микросреды, контроль роста опухоли, отбор более агрессивных опухолевых клеток, предотвращение запуска иммунного ответа, увеличение плоидности клеток.

9.4.10. Митотическая катастрофа

Митотическая катастрофа — гибель клетки в результате грубых нарушений митоза.

В основе такой формы гибели клетки лежит ингибирование прохождения 2-й сверочной точки (G2/M фазы) клеточного цикла. Нарушается организация веретена деления и выстраивание хромосом в виде митотической пластинки. Главный морфологический признак — образование микроядер, в которых нет конденсации хроматина (в отличие от апоптоза). Микроядра образуются путем выброса хроматина из интерфазного ядра. Данный вид гибели клетки играет большую роль при действии радиации, применении противоопухолевых препаратов.

Резюме

Повреждение клеток, выражающееся нарушением их структуры, метаболизма и функции, приводящее к нарушению клеточного гомеостаза и сокращению продолжительности жизни или гибели клеток, является основой болезни человека.

Повреждение клеток может быть обратимым, необратимым, специфическим, неспецифическим.

Основу повреждения клеток составляют повреждение мембран клетки и внутриклеточных структур; повреждение энергетического обеспечения клетки; повреждение процессов, контролирующих пластическое обеспечение клетки и деятельность ядра; повреждения рецепторного аппарата клетки и внутриклеточной регуляции ее функций.

Гибель клетки — конечный результат ее повреждения. Различают гибель клетки патологическую (результат действия повреждающих факторов) и физиологическую (завершающий этап жизненного цикла клетки): некроз, апоптоз, аутофагия, пироптоз, нетоз, корнификация, энтоз, митотическая катастрофа.

Вопросы и задачи для повторения

1. Определение понятия «повреждение клетки».
2. Классификация видов повреждения клетки.
3. Механизмы повреждения клетки.
4. Механизмы повреждения мембран клетки и внутриклеточных структур.
5. Механизмы повреждения энергетического обеспечения клетки.
6. Механизмы повреждения процессов, контролирующих пластическое обеспечение клетки и деятельность ядра.
7. Механизмы повреждения рецепторного аппарата клетки и внутриклеточной регуляции ее функций.
8. Реперфузионное повреждение клеток.
9. Основные типы гибели клеток: некроз, апоптоз, аутолиз, аутофагия, нетоз, энтоз, митотическая катастрофа.

Задача 1

Сантехник из-за нарушения правил техники безопасности облил кисть руки высококонцентрированным раствором NaOH. В месте действия химиката возник тяжелый отек.

1. Объясните патогенез данного химического ожога.
2. Каковы механизмы повреждения клеток при данном ожоге?
3. Действие каких химических веществ на кожу более опасно: кислот или щелочей?

Задача 2

У пациента с острым обширным инфарктом миокарда экстренно проведена операция коронарного шунтирования, после операции зафиксирована смерть пациента от острой сердечной недостаточности. При патологоанатомическом исследовании обнаружена контрактура кардиомиоцитов «каменное сердце Кули».

1. Какие механизмы повреждения клеток характерны при ишемии?
2. Дайте определение «реперфузионное повреждение» клеток.
3. Объясните патогенез реперфузионного повреждения клеток.
4. Дайте определение понятия «контрактура кардиомиоцитов».

Патофизиология гемореологии, периферического кровообращения и микроциркуляции

10

10.1. Реологические свойства крови в норме и патологии 227
10.2. Гемореологические расстройства: феномен, принципы коррекции нарушений 230
10.3. Система микроциркуляции 232
10.4. Расстройства микроциркуляции 238
10.4.1. Артериальная гиперемия 238
10.4.2. Венозная гиперемия 241
10.4.3. Стаз 243
10.4.4. Ишемия 244
10.4.5. Тромбоз 246
10.4.6. Эмболия 246
Вопросы и задачи для повторения 248

10.1. РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

Реология (от греч. *ρεω* — теку и *λογοζ* — наука) — учение о деформациях и течении жидкостей.

1. Вязкость крови меняется в зависимости от скорости ее тока (истинный раствор не меняет свою вязкость при любой скорости движения или в покое, если температура и давление постоянны).
2. Кровь протекает по трубочкам (сосудам) с различным диаметром. При изменении диаметра сосуда вязкость крови изменяется, наименьшая она в капилляре — 1,7–2,0 сП).
3. Вязкость крови меняется в зависимости от соотношения форменных элементов и плазмы, которое различно в разных участках сосудистой сети (местный гематокрит), и может изменяться при изменении скорости кровотока (*рис. 10.1*), а также при некоторых патологических состояниях.

Кровоток через систему микроциркуляции определяется в первую очередь реологическими свойствами крови, меняющимися при патологии, а особенно значительно — при терминальных состояниях.

Вязкость цельной крови составляет в норме около 4–5 сП (в 1,5 раза выше вязкости плазмы), а в патологических условиях колеблется между 1,7–22,6 сП.

Рассмотрим *основные факторы, влияющие на реологические свойства крови* (*рис. 10.2*).

1. Вязкость крови находится в обратной зависимости от скорости ее движения: чем меньше скорость, тем больше вязкость и хуже текучесть. Понижением скорости тока обусловлены, в частности, более высокие показатели вязкости венозной крови. При нарушении микроциркуляции в состоянии престаза вяз-

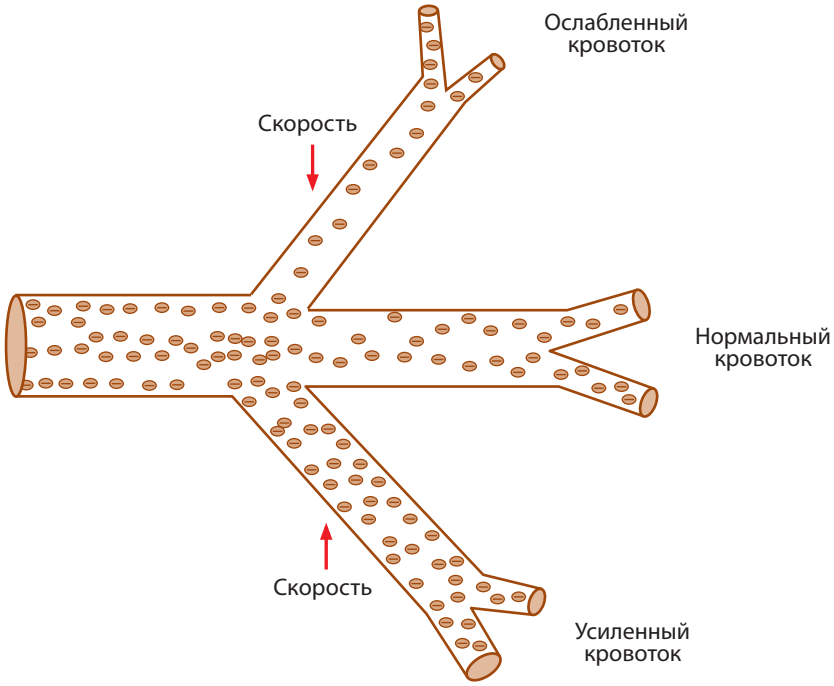


Рис. 10.1. Изменение местного гематокрита в микроциркуляторном русле в зависимости от скорости кровотока в приводящих артериях

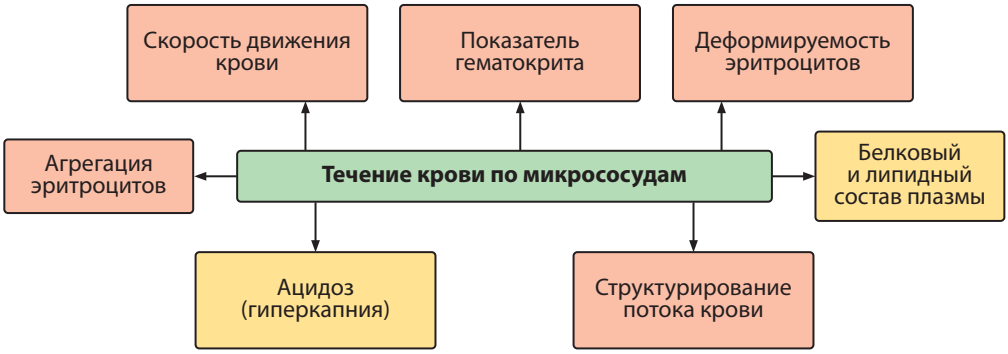


Рис. 10.2. Основные факторы, влияющие на реологические свойства крови в капиллярах, мелких артериях и венах

кость крови повышается в 100–200 раз; в состоянии стаза кровь теряет свою текучесть.

2. Показана прямая линейная зависимость вязкости от величины показателя гематокрита (отношение объема форменных элементов крови к объему крови; в норме около 0,45 л/л). Поскольку суммарный объем эритроцитов в 160 раз превышает таковой лейкоцитов и тромбоцитов, кровь можно рассматривать как двух-

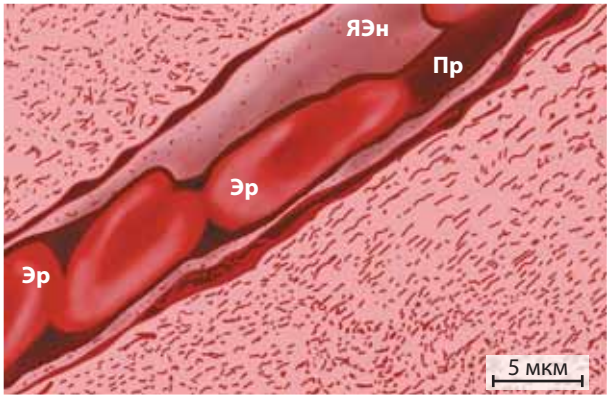


Рис. 10.3. Прохождение эритроцитов по капилляру, просвет которого меньше их диаметра. Икроножная мышца крысы, 20-е сутки после денервации: Пр — просвет сосуда; ЯЭн — ядро эндотелиальной клетки; Эр — эритроциты

фазную систему — взвесь эритроцитов в плазме. При увеличении гематокрита с 0,40 до 0,50 л/л вязкость крови возрастает вдвое. Следует отметить колебания величины гематокрита в сосудистом русле (местный гематокрит): в капиллярах он равен 0,12 л/л, в смешанной венозной и артериальной крови — 0,45 л/л.

3. Эритроциты (при нормальном показателе гематокрита) способствуют уменьшению вязкости крови в капиллярах, так как кровь приобретает неньютоновские свойства именно за счет эритроцитов. Иначе говоря, текучесть крови потому очень высока, что она очень высока у эритроцитов, которые ведут себя в микрососудах как капельки жидкости. Если в относительно больших сосудах вязкость цельной крови в 1,5 раза больше вязкости идентичного по концентрации раствора гемоглобина, то в капиллярах вязкость крови оказывается в 2 раза и более меньше таковой раствора гемоглобина. Решающим фактором в этой способности эритроцитов является их деформируемость (*рис. 10.3*). Установлена зависимость вязкости плазмы от деформируемости эритроцитов: чем меньше деформируемость, тем больше вязкость. «Жесткие» клетки увеличивают вязкость. Понижение деформируемости может быть обусловлено повышением концентрации ионов кальция в мембране эритроцитов, что наблюдается, в частности, при гипоксии. Вязкость повышается при увеличении в крови аномальных эритроцитов (например, сфероцитов) и эритроцитов, содержащих измененную структуру гемоглобина.

4. Величина вязкости обусловлена степенью агрегации форменных элементов, в первую очередь эритроцитов. Умеренная обратимая агрегация эритроцитов с образованием «монетных столбиков» в крупных сосудах признается нормальным физиологическим явлением. Она обеспечивает более эффективный перенос клеток в потоке и способствует оксигенированию тканей. Выраженная необратимая агрегация является патологическим явлением, повышающим вязкость крови. В свою очередь, повышенная вязкость стимулирует агрегацию форменных элементов.

5. Вязкость крови зависит от белкового и липидного состава плазмы. Повышение содержания в плазме крупнодисперсных белков приводит к увеличению

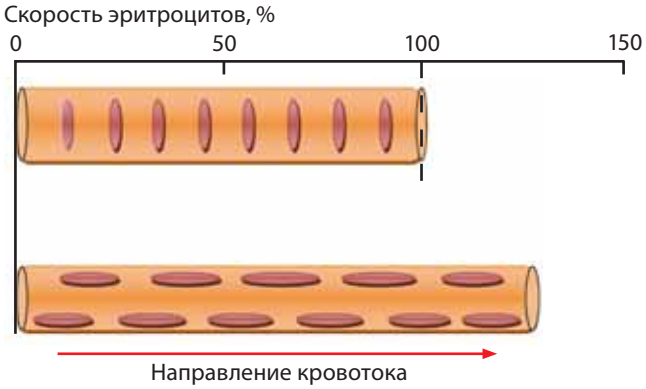


Рис. 10.4. Скорость эритроцитов, ориентированных вдоль оси сосуда, по сравнению с соседними, расположенными поперечно

вязкости. Так, повышение глобулинов до 1–2% сопровождается увеличением вязкости вдвое. Повышают вязкость крови тромбин и особенно фибриноген (вязкость плазмы на 20% выше вязкости сыворотки). Повышают вязкость и продукты распада фибриногена (фибрина). Альбумин, напротив, понижает вязкость крови за счет того, что является активным дезагрегантом. Большое значение имеет липидный состав плазмы. Повышение вязкости крови обнаружено при увеличении отношения холестерин/фосфолипиды, при увеличении содержания липопротеидов низкой и очень низкой плотности, продуктов перекисного окисления липидов.

6. Ацидоз, в частности гиперкапния, является фактором, повышающим вязкость крови. Этот фактор, наряду со снижением скорости тока крови, обусловливает более высокую вязкость венозной крови.

7. Нарушение структурирования потока крови в микрососудах. В норме в середине потока находятся эритроциты, ориентированные продольно. При снижении кровотока или ухудшении состояния эритроцитов они располагаются поперек сосуда, приближаются к стенкам сосуда, что еще более затрудняет и замедляет кровоток (*рис. 10.4*).

10.2. ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА: ФЕНОМЕН, ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ

Анализ полученных многими исследователями данных по изменениям микроциркуляции обращает внимание на образование агрегатов эритроцитов и других клеток крови, наблюдающихся всегда при расстройствах микроциркуляции при различных болезнях (ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда, острые и хронические болезни почек, легких, печени, экстремальные состояния и др.). Агрегация эритроцитов — это основной феномен нарушений реологических свойств крови, совпадающий с повышением вязкости. Возникая местно, агрегация может привести к стазу. Участок ткани или орган, которые обслуживаются данными микрососудами, остаются ишемизированными со всеми вытекающими отсюда следствиями — гипоксией, ацидозом, накоплением метаболитов, невозможностью по-

ставки тех веществ, которые орган должен продуцировать. Особенно опасен стаз в жизненно важных органах — головном мозге, сердце, а также в почках.

Однако подобное явление может наблюдаться и системно. Его называют «синдромом неспецифических гемореологических расстройств» и наблюдают при всех терминальных состояниях (терминальная стадия шока, клиническая смерть, агония), при постинфарктном коллапсе, массивной кровопотере и т.д. Главным фактором, вызывающим распространенную агрегацию и сладж (*см. ниже*) эритроцитов, является замедление регионарного кровотока как результат централизации кровообращения.

Вначале это приспособительная реакция, направленная на сохранение циркуляции крови в жизненно важных органах. Но скоро регионарные сдвиги перестают быть адекватными. На периферии в результате гипоксии развивается агрегация и сладж эритроцитов, экстравазация жидкости, падение венозного оттока. К тканевым ишемическим нарушениям добавляется уменьшение ОЦК и притока крови к сердцу, что еще больше угнетает работу сердечно-сосудистой системы. Увеличению вязкости крови при этом синдроме способствуют и такие факторы как *гиперглобулинемия* (при ожогах, аллергических заболеваниях, сахарном диабете и т.д.), повышение содержания в крови *тромбина и фибрина* (при травме, тромбозах, стрессах, тромбогеморрагическом синдроме), *гиперхолестеринемия и гиперлипидемия* (при атеросклерозе, стрессовых состояниях), *увеличение гематокрита* (при абсолютных [эритремия] или относительных эритроцитозах [при уменьшении объема плазмы при обезвоживании, ожоговой болезни]), *ацидоз* (при тяжелых заболеваниях дыхательной, сердечно-сосудистой систем, почек, печени, диабетической коме). Нарушение реологических свойств крови происходит одновременно с изменениями в системе гемостаза, в результате чего создается единая цепь положительной обратной связи по типу порочного круга.

Так, к *сладж-синдрому*, нарушающему микроциркуляцию, неизбежно присоединяется микротромбообразование. В свою очередь, активация свертывающей системы крови сопровождается повышением образования крупнодисперсных белковых фракций, которые усиливают агрегацию эритроцитов.

Таким образом, нарушения реологических свойств крови, свертывающей системы и микроциркуляции представляют единство взаимоусиливающих друг друга неспецифических процессов.

Как следует из вышеизложенного, нарушение реологических свойств крови часто приобретает характер общепатологической реакции и является важным звеном в патогенезе различных заболеваний. Отсюда понятна значимость своевременной и эффективной коррекции гемореологических нарушений.

Принципы коррекции нарушения реологических свойств крови

1. Нормализация гемодинамики (восстановление скорости кровотока на периферии).
2. Управляемая гемодилюция (разжижение крови и уменьшение вязкости).
3. Введение дезагрегантов и антикоагулянтов (профилактика тромбообразования).
4. Применение препаратов, понижающих жесткость мембран эритроцитов.

5. Нормализация кислотно-основного состояния (КОС) крови.
6. Нормализация белкового состава крови (введение растворов альбумина).

С целью гемодилюции и дезагрегации клеток используют гемодез, а также низкомолекулярные декстраны, которые увеличивают силы электростатического отталкивания между форменными элементами вследствие повышения на их поверхности отрицательного заряда, понижают вязкость крови, притягивая в сосуды воду, покрывают эндотелий и сосуды разделительной пленкой, образуют комплексные соединения с фибриногеном, снижают концентрацию липидов.

10.3. СИСТЕМА МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

В организации системы кровообращения можно выделить систему макроциркуляции — сердечный насос, сосуды-буферы (артерии) и сосуды-емкости (вены) — и систему микроциркуляции (*рис. 10.5*).

Задача последней — присоединить систему кровообращения к общему сокообращению организма и распределить сердечный выброс между органами соответственно их потребностям. Поэтому каждый орган имеет свою, только ему присущую систему микроциркуляции, адекватную выполняемой им функции. Тем не менее удалось выявить три основных типа строения терминального сосудистого ложа (классический, мостовой и сетевой) и описать их устройство.

Систему микроциркуляции, схематично представленную на *рис. 10.6*, составляют следующие микрососуды:

- артериолы (диаметр 100 мкм и меньше);
- прекапиллярные артериолы или прекапилляры, или метартериолы (диаметр 25–10 мкм);
- капилляры (диаметр 2–20 мкм);
- посткапиллярные венулы или посткапилляры (диаметр 15–20 мкм);
- венулы (диаметр до 100 мкм).

Кроме этих сосудов еще выделяют артериоловенулярные анастомозы — непосредственные соустья между артериолами/артериями и венулами/венами. Диаметр их — 30–500 мкм, встречаются они в большинстве органов.

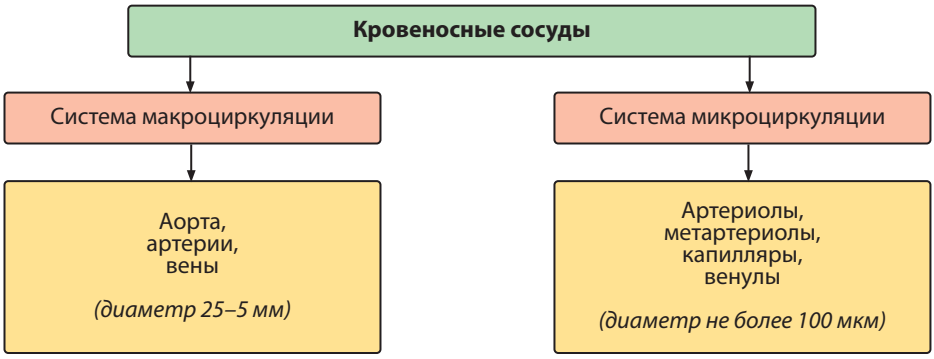


Рис. 10.5. Классификация кровеносных сосудов

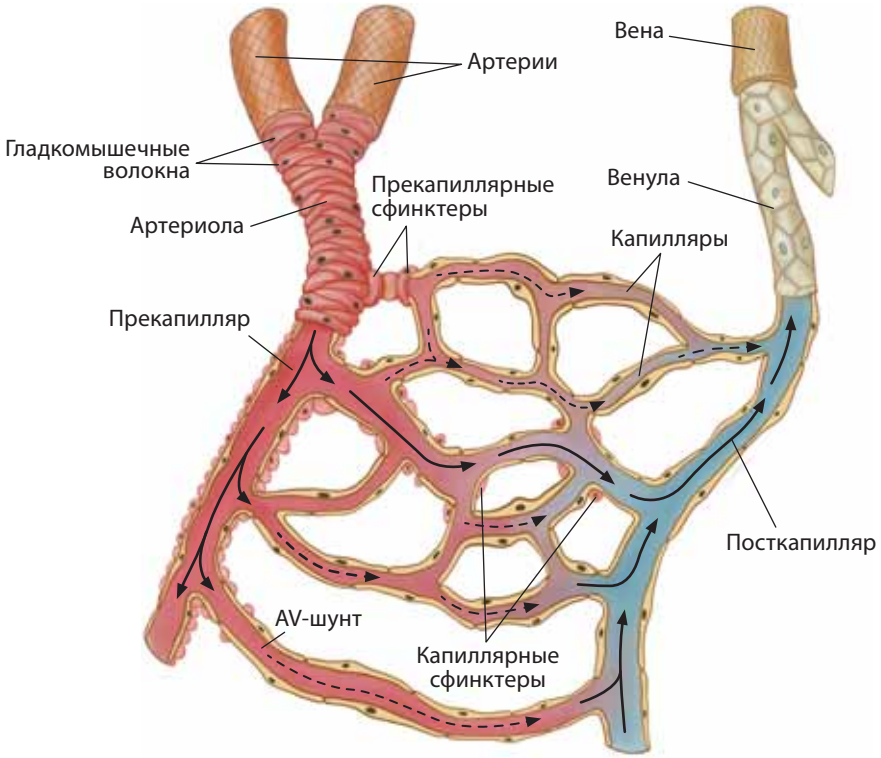


Рис. 10.6. Схема микроциркуляторного русла. Стрелки указывают направление кровотока. AV-шунт — артериовенулярный анастомоз

Артериолы являются продолжением артерий мышечного типа. Стенка артериолы состоит из одного слоя эндотелия, внутренней эластической мембраны, нескольких слоев гладкомышечных клеток, ориентированных циркулярно, наружной оболочки, к которой прилегают периваскулярные соединительнотканные клетки.

Здесь же оканчиваются безмиелиновые нервные волокна. От терминальной артериолы (метартериолы), отходящей под прямым углом от артериолы, берут начало истинные анастамозирующие капилляры. В этом месте устье капилляра охватывают 1–2 гладкомышечные клетки, образующие прекапиллярный сфинктер. Стенка капилляра образована эндотелиоцитами, лежащими на базальной мембране, и перицитами, гладкомышечных клеток нет. Поскольку капилляры имеют самый тонкий барьер между кровью и окружающей тканью, именно они называются сосудами обмена. Все компоненты стенки участвуют в этих сложных обменных процессах: и эндотелиальные клетки, и богатый гликозаминогликанами эндокапиллярный слой, и базальная мембрана, и перициты (*рис. 10.7*).

Венозная часть капилляра переходит в посткапиллярную венулу, которая вместе с другими впадает в собирательную венулу. Последняя впадает в мышечную венулу диаметром до 100 мкм, где вновь появляются гладкомышечные клетки.

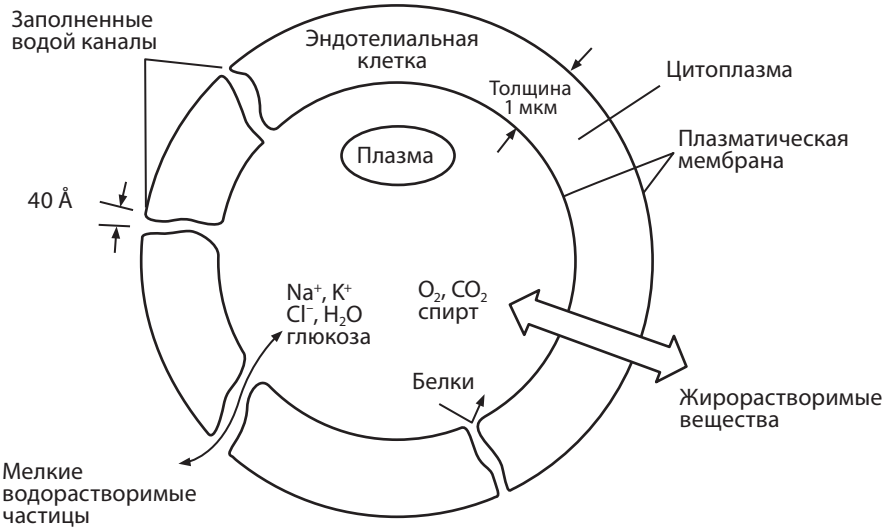


Рис. 10.7. Пути транскапиллярной диффузии растворов [*из: Д. Морган, Л. Хеллер. Физиология сердечно-сосудистой системы, СПб: Питер, 2000, серия: Физиология, с. 22*]

Состояние микроциркуляции определяет состояние окружающей ткани. Однако необходимо учитывать наличие лимфатических сосудов, роль которых (дренажная) состоит в резорбции избыточной жидкости и белка из ткани и возврат их в кровь (около 3 л за сутки). Также известны понятия *экстрациркуляторная циркуляция жидкости* (перемещение и обмен гелеобразного содержимого интерстициального пространства с плазмой и внутриклеточной жидкостью макрофагов, иммунных и других клеток, находящихся в этом пространстве) и *тургор ткани* (мера гидратации ткани, т.е. то количество структурно связанной воды, которую содержит тканевой гель).

Движущей силой кровотока в системе микроциркуляции является *перфузионное давление,* или артериовенозная разница давлений. Следовательно, это давление определяют уровнями общего артериального и венозного давлений, и на его величину могут влиять работа сердца, общий объем крови и общее периферическое сосудистое сопротивление. Зависимость между центральным и периферическим кровообращением выражается формулой:

$$Q = \delta P/R,$$

где Q — интенсивность (объемная скорость) кровотока в системе микроциркуляции; δP — артериовенозная разница давлений; R — периферическое (гидродинамическое) сопротивление в данном сосудистом русле.

Изменения как δP, так и R являются ведущими в нарушениях периферического кровообращения. Чем меньше величина периферического сопротивления, тем больше интенсивность кровотока; чем больше величина периферического сопротивления, тем меньше интенсивность кровотока. Регулирование периферче-

ского кровообращения и микроциркуляции во всех органах осуществляется посредством изменения сопротивления току в их сосудистой системе. Увеличение вязкости крови увеличивает гидродинамическое сопротивление и, таким образом, уменьшает интенсивность кровотока. Гораздо больше величина гидродинамического сопротивления зависит от радиуса сосудов: гидродинамическое сопротивление обратно пропорционально *радиусу сосуда в четвертой степени*. Отсюда следует, что изменения площади просвета сосудов (вследствие сужения или расширения сосудов) значительно сильнее влияют на кровоток, чем такие факторы, как вязкость или изменение давления.

Главными регуляторами микроциркуляции служат приводящие мелкие артерии и артериолы и артериовенулярные анастомозы. В результате расширения приносящих артериол:

- увеличивается скорость кровотока;
- возрастает внутрикапиллярное давление;
- увеличивается количество функционирующих капилляров.

Последнее будет определяться также открытием прекапиллярных сфинктеров — расслаблением двух или более гладкомышечных клеток у начала капилляров.

Активно просвет микрососудов может изменяться только при наличии в их структуре гладкомышечных элементов (см. *рис. 10.6*). Вегетативные нервы иннервируют все кровеносные сосуды, кроме капилляров. Однако последние исследования показали наличие участков тесных взаимоотношений между терминальными нервными элементами и капиллярами. Они представляют собой специализированные расширения аксонов у капиллярной стенки, сходные с расширениями в области аксо-аксональных синапсов, т.е. образуют, по сути дела, «синапсы по ходу». Вероятно, этот бессинаптический тип передачи сигнала, обеспечивающий свободную диффузию нейромедиаторов в направлении микрососудов, является основным способом нервной регуляции капилляров. При этом происходит регуляция не одного капилляра, а всего сосудистого локуса. При электрораздражении нервов (афферентных и эфферентных) или под действием нейромедиаторов в ткани появляются простагландины, гистамин (в том числе и из-за дегрануляции тучных клеток), АТФ, адреналин и другие вазоактивные вещества. В результате главным образом меняется состояние эндотелиальных клеток, усиливается трансэндотелиальный транспорт, меняется проницаемость эндотелия и трофика ткани. Таким образом, с одной стороны, опосредование *регуляторно-трофического влияния нервов на ткани* через кровеносную систему осуществляется не только путем грубого регулирования притока крови к органу и его частям, но и путем тонкого регулирования собственно трофики через изменение состояния стенки микрососудов. С другой стороны, приведенные материалы показывают, что иннервационные нарушения относительно быстро приводят к существенным изменениям в ультраструктуре и проницаемости капилляров. Следовательно, в развитии неврогенных дистрофий важную роль должны играть микроциркуляторные расстройства и, в частности, изменение сосудистой проницаемости.

Изменение тонуса сосудов или сосудистых сфинктеров может быть обусловлено нервными, гуморальными и местными регуляторными механизмами (*табл. 10.1*).

Табл. 10.1. Регуляция микрососудистого русла

Вид микрососуда	Диаметр, *мкм*	Толщина стенки, *мкм*	Регуляция	
			нервная	гуморальная
Артериола	20–25	5–6	+++	+
Мелкая артериола	18–20	3–4	++	+
Метартериола	15	2	+	++
Прекапиллярный сфинктер	10–12	2	–	+++
Истинный капилляр	8–10	1	–	+
Венула	20–30	4–5	–	+
Мелкая вена	30–50	6–8	+	+

Примечание: количество крестов обозначает степень выраженности регуляции.

Нервная регуляция осуществляется вегетативной нервной системой. Сосудодвигательные нервы относятся преимущественно к ее *симпатическому отделу* (реже — парасимпатическому) и обильно иннервируют артериолы кожи, почек и чревной области. В головном мозгу и скелетных мышцах эти сосуды иннервированы относительно слабо. Медиатором в синапсах является норадреналин, всегда вызывающий сокращение мускулатуры. *Парасимпатические* холинергические сосудорасширяющие волокна иннервируют сосуды наружных половых органов, мелкие артерии мягкой мозговой оболочки головного мозга.

Нервный механизм выявляется также при анализе расширения сосудов кожи в ответ на механическое или химическое раздражение кожи. Это — *аксон-рефлекс,* осуществляемый при помощи ноцицептивных (проводящих боль) нервных волокон и нейропептидов.

Чувствительность мышечных клеток к вазоактивным веществам различна. Микрососуды чувствительнее крупных в 10–100 раз, самыми чувствительными в отношении действия как суживающих, так и расширяющих агентов оказались прекапиллярные сфинктеры, затем артериолы. Аналогичная реактивность наблюдается и в отношении электрической стимуляции. В условиях патологии чувствительность микрососудов к вазоактивным веществам изменяется.

Реактивность микрососудов, кроме того, неодинакова в различных органах и тканях. Особенно наглядно эта закономерность выступает по отношению к адреналину. Наивысшей чувствительностью к адреналину обладают микрососуды кожи.

В последние годы доказан факт существования в одном и том же нейроне двух и более (вплоть до семи) нейротрансмиттеров, имеющих разную химическую природу, и в разном их сочетании. Широкая, если не повсеместная, распространенность нейропептидов в вегетативных нервах (например, нейропептида Y, вазоактивного интестинального пептида, вещества Р и др.), снабжающих кровеносные сосуды, хорошо доказана многочисленными иммуногистохимическими исследованиями и свидетельствует о значительном увеличении сложности механизмов нервной регуляции сосудистого тонуса. Еще большее усложнение этих механизмов связано с обнаружением нейропептидов в составе чувствительных нервных

волокон, снабжающих кровеносные сосуды, и их возможной «эффекторной» ролью в регуляции сосудистого тонуса.

Гуморальная регуляция осуществляется гормонами и химическими веществами, выделяющимися в организме. Вазопрессин (АДГ) и ангиотензин II вызывают сужение сосудов, а атриопептид, каллидин и брадикинин — расширение сосудов. Адреналин, секретируемый надпочечниками, может оказывать как сосудосуживающий, так и сосудорасширяющий эффекты. Ответ определяется количеством α- или β-адренергических рецепторов на мембране сосудистых мышц. Если в сосудах преобладают α-рецепторы, то адреналин вызывает их сужение, а если большинство составляют β-рецепторы, то он вызывает расширение.

Местные регуляторные механизмы обеспечивают метаболическую ауторегуляцию периферического кровообращения. Они приспосабливают местный кровоток к функциональным потребностям органа.

Важно знать

При этом метаболические сосудорасширяющие влияния доминируют над нервными сосудосуживающими эффектами и в некоторых случаях полностью подавляют их.

Расширяют микрососуды: недостаток кислорода, продукты метаболизма — углекислый газ, увеличение количества ионов H^+ и K^+, лактат, пируват, АДФ, АМФ и аденозин, многие медиаторы повреждения или воспаления — гистамин, брадикинин, простагландины А и Е и вещество Р. Считается, что расширение при действии некоторых медиаторов происходит за счет выделения из эндотелиальных клеток оксида азота (*nitric oxide,* NO), который непосредственно расслабляет гладкие мышцы. Суживают микрососуды медиаторы повреждения: серотонин, простагландины F, тромбоксан и эндотелины.

В отношении способности капилляров активно суживаться ответ скорее отрицательный, поскольку там нет гладкомышечных клеток. Пассивное сужение или даже полное закрытие капилляра наступает тогда, когда напряжение их стенок превалирует над внутрисосудистым давлением. Такое состояние возникает при уменьшении притока крови по приводящей артериоле. Существенное расширение капилляров также затруднено, так как 95% упругости их стенки приходится на окружающее их соединительное вещество. Только при его разрушении, например, воспалительным экссудатом, возросшее внутрикапиллярное давление может вызвать растяжение стенок капилляров и их значительное расширение.

В артериальном русле наблюдаются колебания давлений в соответствии с сердечным циклом. Амплитуда колебания давления называется пульсовым давлением. В концевых разветвлениях артерий и артериолах давление резко падает на протяжении нескольких миллиметров сосудистой сети, достигая 30–35 мм рт. ст. в конце артериол. Это связано с высоким гидродинамическим сопротивлением данных сосудов. Одновременно значительно снижаются или исчезают пульсовые колебания давления и пульсирующий кровоток постепенно сменяется непрерывным. При значительном расширении сосудов, например, при воспалении, пуль-

совые колебания наблюдаются даже в капиллярах и мелких венах. Тем не менее в артериолах, метартериолах и прекапиллярах можно отметить ритмичные колебания скорости кровотока. Частота и амплитуда этих колебаний могут быть различными, и они не участвуют в приспособлении кровотока к потребностям тканей. Предполагают, что это явление, *эндогенная вазомоторика*, обусловлено автоматизмом сокращений гладкомышечных волокон и не зависит от вегетативных нервных влияний.

Возможно, что изменения кровотока в капиллярах зависят и от лейкоцитов. Лейкоциты в отличие от эритроцитов имеют не дисковидную, а сферическую форму, и при диаметре 6–8 мкм их объем превосходит объем эритроцитов в 2–3 раза. При вхождении лейкоцита в капилляр он «застревает» в устье капилляра на некоторое время. По данным исследователей, оно колеблется от 0,05 с до нескольких секунд. В этот момент движение крови в данном капилляре останавливается, а после проскальзывания лейкоцита в микрососуд снова восстанавливается.

10.4. РАССТРОЙСТВА МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Среди основных форм расстройств периферического кровообращения и микроциркуляции выделяют артериальную гиперемию, венозную гиперемию, ишемию, стаз. Тромбоз и эмболия, не относящиеся к самостоятельным нарушениям микроциркуляции, возникающие в этой системе, вызывают ее серьезные нарушения.

10.4.1. Артериальная гиперемия

Артериальная гиперемия (гиперемия: греч. *ὑπερ* — больше и *αἷμα* — кровь) — увеличение кровенаполнения органа, ткани или их частей вследствие увеличения притока крови по расширенным приводящим артериолам.

Для этого нужно, во-первых, увеличить количество поступающей в единицу времени крови в определенный участок ткани, во-вторых, сделать доступным для крови максимальное число капилляров, чему способствует расслабление прекапиллярных сфинктеров. Приток возрастает в результате расширения мелких артерий и артериол (*активная гиперемия*). При этом падает гидродинамическое сопротивление, в ткани возрастает объемная (Q), линейная (V) скорости кровотока ($Q = VS$), количество функционирующих капилляров (увеличивается градиент давления на протяжении капилляров, увеличивается линейная скорость и местный гематокрит, что приводит к превращению закрытых капилляров в функционирующие). В связи с тем что отток не нарушен и отек развивается редко, упругость стенки капилляров не изменяется и их расширение незначительно. Однако площадь поперечного сечения микроциркуляторного русла (S) в целом возрастает из-за увеличения количества функционирующих капилляров. Течение крови имеет ламинарный характер, подчеркнутое деление на *осевой* (клетки крови) и *пристеночный* (плазма) кровоток, снижение внутреннего трения способствует быстрому кровообращению. В ткани увеличивается образование тканевой жидкости и, соответственно, возрастает лимфоотток.

Ускорение скорости кровотока снижает время контакта крови с тканью и уменьшает время диффузии кислорода в ткани. Это не приводит к ухудшению метаболизма, так как компенсируется увеличением количества функционирующих капилляров на единицу ткани; наоборот, метаболизм даже возрастает. Но в результате в венозной крови увеличивается количество кислорода, артериоловенулярная разница по кислороду уменьшается, и венозная кровь имеет более алый цвет.

Важно знать

Изменения микроциркуляции в участке ткани при артериальной гиперемии характеризуются расширением артериол, увеличением количества функционирующих капилляров, увеличением скорости кровотока, подчеркнутым делением на осевой и плазматический кровоток и ярко-алым цветом крови в сосудах.

Внешними признаками артериальной гиперемии являются:

- ало-красный цвет органа или ткани (расширение сосудов, увеличение количества функционирующих капилляров, показателя гематокрита и артериализация венозной крови);
- увеличение тургора и объема органа, ткани (расширение и переполнение сосудов кровью, увеличение образования тканевой жидкости);
- повышение температуры поверхностно расположенных тканей (увеличение притока артериальной теплой крови).

Причинами артериальной гиперемии могут быть:

1. Усиленное действие обычных физиологических раздражителей — *внешних* (тепловые, механические факторы, солнечные лучи) и *внутренних* (рефлекторные влияния, метаболиты), и такая гиперемия называется *физиологической*. Примеры физиологической гиперемии: *рабочая* — при усилении функции органов, *рефлекторная* — при действии адекватных доз физиологических раздражителей, *эмоциональная* — при чувстве стыда и гнева.

2. Действие болезнетворных раздражителей — механических, физических, биологических, химических, как *внешних*, так и *внутренних*, — такая гиперемия называется *патологической*. Примеры такой гиперемии: *воспалительная*, *коллатеральная* — усиление кровотока по коллатералям в связи с затруднением кровотока по магистральному сосуду; *постанемическая* — гиперемия после быстрого устранения фактора, сдавливающего артерию (лигатура, опухоль, скопление жидкости); *вакатная* (от лат. *vacuus* — пустой) — обусловлена уменьшением барометрического давления (например, местная — от действия медицинских банок); *ангионевротическая* — гиперемия на лице при красной волчанке, инфекционные сыпи на коже, гиперемия половины лица при невралгиях (*рис. 10.8*).

Любой вид артериальной гиперемии возникает в результате расширения приводящей периферической артерии или артериолы. Выделяют три механизма, обусловливающие такое расширение.

1. ***Миопаралитический.*** Самый часто встречающийся, так как он обусловлен расслаблением мышечных элементов артериол и прекапилляров под действием местных факторов — метаболитов и медиаторов повреждения.

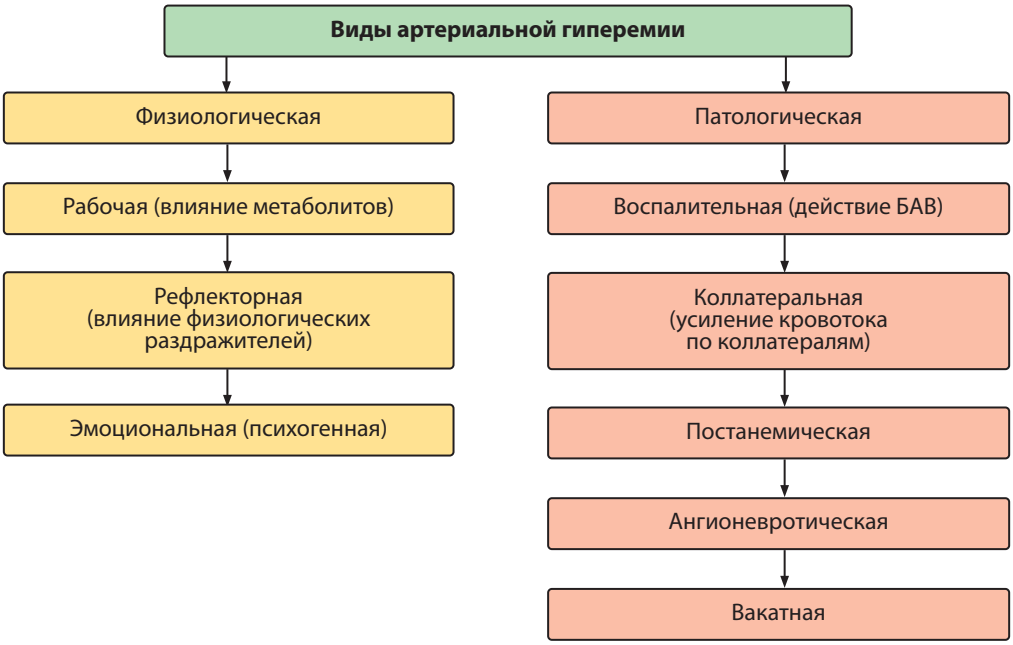


Рис. 10.8. Классификация артериальной гиперемии

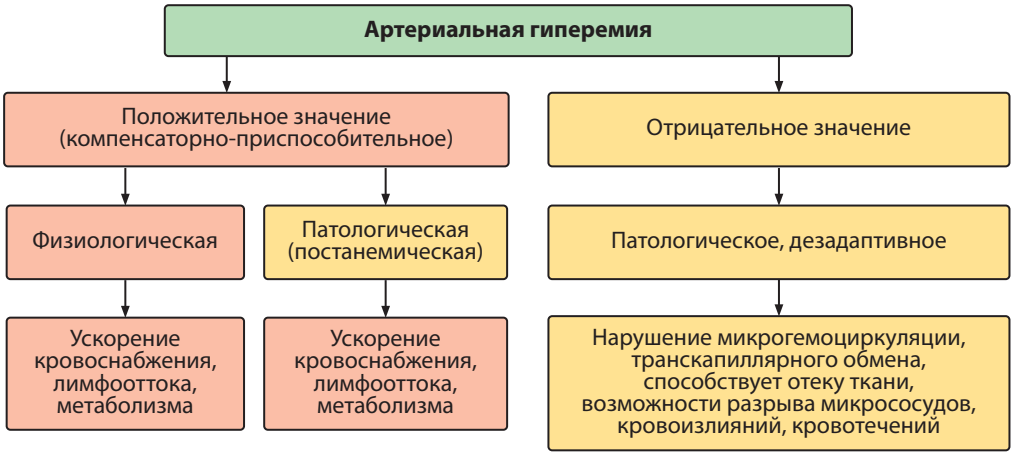


Рис. 10.9. Значение артериальной гиперемии для организма

2. ***Нейропаралитический.*** Возникает при перерезке, параличе или повреждении вазоконстрикторных волокон нервов и их центров, в том числе бактериальными токсинами и фармакологическим путем.

3. ***Нейротонический.*** Гиперемия развивается в результате понижения тонуса вазоконстрикторов, повышения тонуса вазодилятаторов или аксон-рефлекса. Под

влиянием симпатических вазодилятаторов артериальная гиперемия наступает в поджелудочной и слюнных железах, языке, кавернозных телах. По нейротоническому механизму осуществляется покраснение щек от стыда или гнева, покраснение кожи для выведения излишков тепла из организма. Аксон-рефлекс участвует в возникновении гиперемии при воспалении.

Значение артериальной гиперемии связано с ее последствиями (*рис. 10.9*). Ближайшее из них — повышение функциональных возможностей органа или ткани. Длительная гиперемия может привести к гипертрофии, гиперплазии и даже к ускорению развития органов или тканей. Развитие артериальной гиперемии в органах, заключенных в замкнутый объем, сопровождается иногда неприятными ощущениями — головной болью, шумом в ушах при гиперемии в церебральных сосудах, болью, чувством ломоты в суставах. При дефектах в стенке сосуда он может разорваться под влиянием повышенного давления и вызвать кровоизлияние.

10.4.2. Венозная гиперемия

Венозная гиперемия — увеличение кровенаполнения органа или ткани с одновременным уменьшением протекающей через них крови (в результате нарушения ее оттока по венам).

Обязательное условие развития такой гиперемии (венозного застоя) — недостаточность оттока по окольным венозным путям.

Венозный застой крови возникает вследствие механических препятствий (снаружи — *компрессионный* тип; изнутри — *обтурационный* тип) для оттока крови из микроциркуляторного русла в венозную систему (местная венозная гиперемия) или из-за повышения давления в крупных венах — при лево- или правожелудочковой сердечной недостаточности, при повышении давления в воротной вене при циррозе печени. Тогда наблюдается венозный застой сразу во многих венозных сосудистых сетях. Иногда можно наблюдать развитие венозной гиперемии в венах ног при стоячей и малоподвижной работе (например, у хирургов) или в задних отделах легких у длительно лежащих больных. Такую венозную гиперемию (гипостаз) можно назвать *гравитационной*.

Кровяное давление в венах повышается непосредственно перед препятствием кровотоку. В результате:

- уменьшается артериовенозная разница давлений, что приводит к замедлению кровотока, линейная скорость кровотока падает;
- повышенное внутрисосудистое давление растягивает сосуды и вызывает их расширение. Становятся шире все функционирующие вены и капилляры, что особенно заметно в венозных отделах; венулы и вены становятся извилистыми;
- увеличивается растяжимость соединительной ткани, которая входит в состав сосудистых стенок и окружает их снаружи;
- усиливается фильтрация жидкости из венул и капилляров в ткань.

В ткани при венозной гиперемии можно наблюдать не только простое замедление тока крови, но иногда и другие изменения кровотока: *толчкообразный* и *маятникообразный* ток крови. Если давление перед препятствием достигает диастолического давления в артериях, то кровоток будет останавливаться во время диастолы и опять начинаться во время каждой систолы, т.е. кровоток становится толчкообразным. Если же давление в венах перед препятствием повышается еще больше, превышая диастолическое давление в приводящих артериях, то ортоградный ток крови (имеющий нормальное направление) наблюдается только во время систол сердца, а во время диастол из-за извращения градиента давления в сосудах (вблизи вен оно становится выше, чем вблизи артерий) наступает ретроградный, т.е. обратный ток крови. Такое движение крови в органах называется маятникообразным.

Замедление скорости кровотока увеличивает время контакта крови с тканью и тем самым время диффузии кислорода в ткани. Артериоловенулярная разница по кислороду увеличивается, в венозной крови растет содержание восстановленного гемоглобина, развивается цианоз — синюшная окраска кожи (процент восстановленного гемоглобина в венозной крови превышает 5–6%). Умеренно понижается парциальное напряжение кислорода в ткани и ее pH, растет местное парциальное давление углекислого газа.

Важно знать

Изменения микроциркуляции при венозной гиперемии характеризуются значительным расширением венозных сосудов и капилляров, извитостью вен (появлением вариксов), замедлением скорости кровотока и темно-красным цветом крови в сосудах. Количество функционирующих капилляров, как правило, не изменяется.

Внешними признаками венозной гиперемии являются: цианоз (от греч. χυανοζ — темно-синий) — синюшно-багровый цвет органа (расширение и увеличение количества венозных сосудов, повышение показателя гематокрита из-за транссудации и увеличение доли восстановленного гемоглобина в венозной крови), увеличение объема органа или участка ткани (расширение и переполнение сосудов кровью, отек), понижение температуры поверхностно расположенных тканей (уменьшение притока артериальной теплой крови).

Причины венозной гиперемии: механическое препятствие в венах — тромбоз, сдавление вены опухолью, увеличенной маткой при беременности, экссудатом, отеком, а также возрастание давления в крупных венах (правожелудочковая сердечная недостаточность).

Ближайшие последствия венозной гиперемии: умеренная гипоксия ткани или органа, застойный стаз и отек или водянка (скопление жидкости в полости).

Хроническая венозная гиперемия сопровождается диапедезными кровоизлияниями в органах и тканях; гемосидерозом (отложением гемоглобинового пигмента в периваскулярном пространстве); атрофией и даже некрозами тех паренхиматозных клеток, которые наиболее аэробны; разрастанием и пролиферацией стромальных элементов органа, что приводит к органосклерозу.

10.4.3. Стаз

Стаз — прижизненная полная остановка кровотока в сосудах органа или ткани.

Различают следующие виды стаза:

- застойный — результат венозной гиперемии, вызвавшей повышение давления в венозных сосудах, вплоть до уравнивания с артериальным (нарушен отток);
- ишемический — результат ишемии, вызвавшей падение артериального давления до уровня венозного (нарушен приток); и постишемический — развившийся после ишемии;
- истинный или капиллярный стаз — результат изменения вязкости крови и текучести ее по капиллярам.

В реальных патологических процессах эти механизмы остановки кровотока могут комбинироваться, порождая смешанный стаз. Артериоловенулярная разница по давлению как движущая сила кровотока утрачивается при застойном и ишемическом стазе, но сохранена при развитии истинного. Застойный и ишемический стаз принципиально обратимы; истинный стаз обратим лишь вначале, так как по ходу его развития быстро наступают такие изменения клеток крови и плазмы, которые закрепляют непроходимость капилляров и венул.

Истинный стаз отличается значительным повышением капиллярного сопротивления току крови. По закону Пуазёйля градиент давления составляет:

$$\delta P = 8L\eta Q/\pi r^4,$$

где η — вязкость крови; Q — объемная скорость кровотока; r — радиус сосуда; L — длина сосуда.

При неизменном притоке решающее значение для сопротивления кровотоку будет иметь именно величина вязкости крови. *Увеличение вязкости* крови возникает, во-первых, в результате замедления скорости кровотока в микрососудах, которое часто предшествует стазу (например, при воспалении стаз развивается в условиях венозной гиперемии), во-вторых, в результате сгущения крови из-за выхода жидкой части крови в ткань, в-третьих, из-за усиленной внутрисосудистой агрегации (скучивания) эритроцитов. Иногда агрегация эритроцитов предшествует замедлению кровотока, иногда эти два процесса развиваются параллельно.

Усиление агрегации эритроцитов обусловлено повреждением эритроцитов и потерей ими деформируемости.

Стаз развивается легче при малой скорости крови, при увеличении гематокрита и сгущения крови, в местах изгибов сосудов, при появлении на лейкоцитах и эндотелии «клейких» молекул — молекул адгезии, при увеличении в крови концентрации глобулинов, фибриногена.

Сначала происходит остановка крови непосредственно в ответ на действие повреждающих агентов, вызывающих стаз. Как только очаг такого стаза возникает, то кровоток обязательно останавливается на всем протяжении капилляра — выше

и ниже очагов первоначального стаза. С течением времени стаз прогрессирует, развивается *сладж* (сам термин «*sludge*» в буквальном переводе с английского обозначает «густая грязь», «тина», «ил»). Сладжированная кровь имеет ряд отличий от нормальной. В микрососудах появляются агрегаты из эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов. Четкое отграничение между поверхностью клеток и их плазмой теряется. При этом в капиллярах, мелких артериях и венах накапливаются эритроциты, которые тесно соприкасаются друг с другом, так что границы их перестают быть видимыми (развивается гомогенизация агрегатов эритроцитов). Исчезает однородность потока крови, агрегаты становятся все более отчетливо различимы, а позже наступает их осаждение. Жидкая часть крови уходит из сосудов преимущественно через стенки венул в ткани, и кровь становится более вязкой. Стенки сосудов не получают адекватного питания и теряют свою нормальную форму.

Причины истинного капиллярного стаза: повреждение ткани как внешними (химическими, механическими, биологическими и др.), так и внутренними факторами, замедление кровотока, повышение гематокрита при полицитемиях, изменение свойств эритроцитов при анемиях и др.

Патогенное значение стаза крови в капиллярах в значительной степени зависит от того, в каком органе это происходит. Особенно опасен стаз в микрососудах головного мозга, миокарда и почек. Кроме того, стаз способствует образованию тромбов.

10.4.4. Ишемия

Ишемия (греч. *ἰσχαιμία* — задерживать, останавливать) — уменьшение кровенаполнения органа или ткани вследствие недостаточного притока крови по артериям и артериолам.

Возникает при непроходимости приводящей артерии и отсутствии (или недостаточности) коллатерального притока крови в данную сосудистую область.

При ишемии снижается приток крови, отток остается равным притоку. Давление в артериолах к периферии от места сужения падает сильно, а в венулах — менее значительно, градиент давлений уменьшен, что приводит к снижению линейной и, более сильно, объемной скорости кровотока. Исчезает деление на осевой и плазматический кровоток. В области ишемии в результате падения скорости крови наступает перераспределение эритроцитов в микрососудах — в капилляры поступает кровь, бедная эритроцитами (снижается местный гематокрит), и функционирующие капилляры превращаются в плазматические. Затем вследствие уменьшения внутрикапиллярного давления капилляры закрываются. Таким образом, число функционирующих капилляров снижается. Из-за понижения внутрисосудистого давления понижается фильтрация жидкости из сосуда в ткань. Количество тканевой жидкости уменьшается, лимфоотток ослабляется, вплоть до полной остановки. При ишемии прекращается доставка кислорода и энергетических материалов, кроме того, происходит накопление продуктов обмена веществ. Развиваются гипоксия, гиперкапния и местный ацидоз.

Обнаружено, что в клетках эндотелия после тяжелой ишемии снижается синтез окиси азота, что приводит к массивной адгезии нейтрофилов к стенкам микрососудов и сильно ухудшает их проходимость. В сосудах, в которых остались эритроциты, в результате их повреждения избытком метаболитов, уменьшением в них АТФ, развивается агрегация эритроцитов. Все это максимально опасно, когда кровоток уже остановлен. Тогда даже увеличение продольного градиента давлений в микрососудах в результате восстановления притока крови со стороны артерий (например, через коллатеральные пути) оказывается недостаточным, чтобы возобновить в них кровоток, и столб крови в микрососудах ишемизированной области остается неподвижен. Предполагают, что этим можно отчасти объяснить причины эффекта «*no-reflow*», который делает невозможным быстрое восстановление кровообращения после длительной ишемии.

Важно знать

Изменения микроциркуляции при ишемии характеризуются значительным сужением микрососудов, замедлением скорости кровотока, исчезновением деления на осевой и плазматический кровоток и побледнением участка ткани. Количество функционирующих капилляров уменьшается.

Внешними признаками ишемии являются: бледный цвет органа (сужение и уменьшение количества функционирующих сосудов, возрастание доли плазматических капилляров), небольшое уменьшение объема органа или участка ткани (уменьшение количества функционирующих сосудов, уменьшение тканевой жидкости), понижение температуры поверхностно расположенных тканей (уменьшение притока артериальной теплой крови). Могут появиться такие субъективные симптомы как боль, покалывание, онемение, «бегание мурашек».

Причины ишемии:

- полная или частичная закупорка приводящей периферической артерии или артериолы тромбом, эмболом, атеросклеротической бляшкой, а также сужение артерии склеротическими или воспалительными изменениями в сосудистой стенке — *обтурационная ишемия*;
- сдавление артерии извне лигатурой, жгутом, соединительнотканным рубцом, опухолью и др. — *компрессионная ишемия;*
- патологическая вазоконстрикция (ангиоспазм) под влиянием вазоконстрикторов, рефлекторно — при холодовом раздражении терморецепторов — *нейроспастическая ишемия*. Развивается, как правило, на фоне ухудшения функции эндотелия и снижения им синтеза NO и простациклина.

Особой ситуацией, приводящей к ишемии, является коллатеральная ишемия при быстром перераспределении крови, например в сосудах мозга при коллапсе.

Последствие кратковременной ишемии — снижение функциональных характеристик органа, длительной ишемии — гипоксический некробиоз. Местный некроз тканей, вызванный острым нарушением их кровообращения, называется инфарктом. Со временем на месте инфаркта развивается постнекротический склероз.

Ишемия магистрального артериального сосуда вызывает коллатеральную артериальную гиперемию по миопаралитическому механизму (действие накопившихся продуктов обмена веществ). Если коллатерали абсолютно достаточны, т.е. суммарный диаметр их не ниже диаметра непроходимой магистральной артерии, то инфаркт, как правило, не возникает (в конечностях, печени, тонкой кишке, легких). В почках, сетчатке, селезенке, в бассейне средней мозговой артерии коллатерали абсолютно недостаточны, там часто встречаются инфаркты. Ряд органов имеет относительно достаточные коллатерали (например, сердце). Инфаркт миокарда обусловлен в этом случае поражением сосудов атеросклеротическим процессом. В результате может развиться значительное сужение коронарных сосудов (уменьшение диаметра до 75%), нарушаются функции эндотелия и миоцитов, что способствует тромбозу и ангиоспазму.

10.4.5. Тромбоз

Тромбоз — прижизненное образование сгустка стабилизированного фибрина и форменных элементов крови на внутренней поверхности кровеносных сосудов с частичной или полной обтурацией их просвета.

Тромбы могут образовываться как в артериальных, так и венозных сосудах, отличающихся скоростью кровотока. Общий причинный фактор в этих двух типах сосудов — *повреждение стенки сосуда*. В артериальных сосудах быстрый кровоток снижает концентрацию плазменных коагуляционных факторов, поэтому в тромбогенезе ведущую роль играют тромбоциты. Они активируются, прилипают к месту повреждения и вместе с лейкоцитами за 2–5 мин образуют *белый тромб*. Позднее в нем откладывается фибрин, в нитях которого застревают эритроциты, и тромб превращается в *красный*. В венозных сосудах с медленным током крови одновременно с активацией тромбоцитов происходит и активация коагуляционного гемостаза с образованием фибрина, поэтому образуется красный тромб (за 4–9 мин).

Последствия тромбоза в артериях — ишемия, постишемический стаз и некроз, в венах — венозная гиперемия и застойный стаз.

Тромбоз — сложный патологический процесс, этиология и патогенез которого изложены в гл. 19.

10.4.6. Эмболия

Эмболия (греч. Εμβολή — вбрасывать) — закупорка артерий циркулирующими в крови частицами или конгломератами (эмболами), несвойственными нормальному кровотоку.

Эмболы двигаются с током крови до наиболее узкого для них сосуда, застревают там и закупоривают сосуд. В результате на периферии от эмбола развиваются ишемия и постишемический стаз, которые при недостаточных коллатералях вызывают инфаркт.

Эмболы, вызывающие инфаркты легких, заносятся из венозной системы большого круга кровообращения и «правого сердца»; вызывающие инфаркты миокарда, головного мозга, внутренних органов или конечностей — из «левого сердца» или легочных вен; вызывающие инфаркты печени — из непарных органов брюшной полости.

По происхождению эмболов все эмболии подразделяют на две группы.

Эндогенные эмболии:

- тромбоэмболия (более 90% всех случаев эмболии относится к этой подгруппе) — эмболия оторвавшимися от мест образования тромбами или их частицами;
- жировая эмболия — эмболия капельками жира при переломах трубчатых костей или размозжении жировой клетчатки при травмах, продуктами агрегации хиломикронов крови;
- тканевая эмболия — эмболия околоплодными водами, частицами тканей при травмах;
- опухолевая эмболия — эмболия оторвавшимися кусочками опухоли при ее распаде, а также опухолевыми клетками при метастазировании.

Экзогенные эмболии:

- микробная и паразитарная эмболии — наблюдаются при сепсисе, бактериемии и инвазии кровяных паразитов;
- воздушная эмболия — эмболия пузырьками воздуха, попадающими из окружающей атмосферы в крупные вены, в которых кровяное давление может быть ниже атмосферного;
- газовая эмболия — эмболия пузырьками газа, образующимися в крови при быстром понижении барометрического давления: например, при быстром подъеме водолазов или при разгерметизации кабины самолета (некоторые авторы относят этот вид к эндогенной эмболии).

В зависимости от локализации эмбола различают: 1) эмболии большого круга кровообращения (эмболы заносятся из левых отделов сердца или их легочных вен); 2) эмболии малого круга кровообращения (эмболы заносятся из венозной системы большого круга кровообращения и правых отделов сердца); 3) эмболии системы воротной вены печени (эмболы заносятся из ветвей воротной вены брюшной полости).

В заключение необходимо отметить тот факт, что рассмотренные выше виды нарушений микроциркуляции в чистом виде встречаются редко. Например, в почках при хроническом гломерулонефрите (гипертоническая форма) в системе микроциркуляции отмечают резко выраженную неравномерность калибра сосудов, сужение артериол, расширение венул, штопорообразную извилистость венозных сосудов, микроаневризмы, наличие функционирующих артериоловенозных шунтирований; в брюшине при перитоните наблюдаются спастико-атоническая реакция артериол (чередование мест сокращения и расширения), увеличение диаметров артериол и капилляров, резко увеличивается извитость отводящих микрососудов; при хроническом бронхите в легких заметно меняются микрососуды, приобретая повышенную извитость, неравномерность калибра (вплоть до саккуляции и аневризм). Количество капилляров уменьшается, местами образуя зоны запустения, кровоток замедляется, появляется сладж-феномен.

Резюме

Реология — учение о деформациях и течении жидкостей.

Увеличению вязкости крови способствуют: гиперглобулинемия, повышение содержания в крови тромбина и фибрина, гиперхолестеринемия и гиперлипидемия, увеличение гематокрита, ацидоз.

Артериальная гиперемия — увеличение кровенаполнения органа, ткани или их частей вследствие увеличения притока крови по расширенным приводящим артериолам.

Различают *физиологическую* (рабочая — влияние метаболитов, рефлекторная — влияние физиологических раздражителей, эмоциональная — психогенная) и *патологическую* (воспалительная, коллатеральная, постанемическая, вакатная, ангионевротическая) артериальную гиперемию. Изменения микроциркуляции при артериальной гиперемии обусловлены расширением артериол и увеличением количества функционирующих капилляров.

Венозная гиперемия — увеличение кровенаполнения органа или ткани с одновременным уменьшением протекающей через них крови в результате нарушения ее оттока по венам.

Выделяют *компрессионную, обтурационную* и *гравитационную* венозную гиперемию. Изменения микроциркуляции при венозной гиперемии обусловлены уменьшением интенсивности кровотока в микроциркуляторном русле и увеличением кровенаполнения органа или ткани.

Стаз — прижизненная полная остановка кровотока в сосудах органа или ткани. Различают застойный, ишемический, истинный (капиллярный) стаз.

Ишемия — уменьшение кровенаполнения органа или ткани вследствие недостаточного притока крови по артериям и артериолам. Изменения микроциркуляции при ишемии характеризуются значительным сужением микрососудов и отсутствием коллатерального притока крови.

Тромбоз — прижизненное образование сгустка стабилизированного фибрина и форменных элементов крови на внутренней поверхности кровеносных сосудов с частичной или полной обтурацией их просвета.

Эмболия — закупорка артерий циркулирующими в крови частицами или конгломератами (эмболами), несвойственными нормальному кровотоку.

Эмболии подразделяют на экзогенные и эндогенные. В зависимости от локализации: эмболии большого круга кровообращения, эмболии малого круга кровообращения, эмболии системы воротной вены печени.

Вопросы и задачи для повторения

1. Сосуды, входящие в систему микроциркуляции. Их названия, диаметр просвета.
2. Влияние вязкости крови на кровоток в микроциркуляторной системе. Факторы, ухудшающие вязкость крови.
3. Классификация нарушений микроциркуляции.
4. Характеристика артериальной гиперемии: классификация, причины, механизмы развития, проявления в ткани и внешние признаки, последствия для организма.

5. Характеристика венозной гиперемии: классификация, причины, механизмы развития, проявления в ткани и внешние признаки, последствия для организма.
6. Характеристика стаза: классификация, причины, механизмы развития, проявления в ткани и внешние признаки, последствия для организма.
7. Характеристика ишемии: классификация, причины, механизмы развития, проявления в ткани и внешние признаки, последствия для организма.

Задача 1

Больному, 46 лет, в связи со значительным асцитом произведена пункция брюшной полости. После извлечения 5 л жидкости внезапно резко ухудшилось его состояние: появилось головокружение, развился обморок. Обморок у больного был расценен как проявление недостаточности кровоснабжения головного мозга в результате перераспределения крови.

1. К каким последствиям в кровоснабжении органов брюшной полости привел асцит у больного?
2. Почему после пункции брюшной полости произошло перераспределение крови?

Задача 2

У больного К., 64 года, с хронической ишемической болезнью сердца и выраженным атеросклерозом внезапно появились резкие боли в левой ноге, бледность ее кожных покровов. Пульс на тыльной стороне левой стопы не пальпируется. Конечность холодная на ощупь.

1. Какое нарушение периферического кровообращения возникло у больного?
2. Объясните механизм развития возникших у больного симптомов.

Острое и хроническое воспаление

11

11.1.	**Общее понятие, причины воспаления**	**251**
11.2.	**Патогенез острого воспаления и его симптомов (сосудистые изменения)**	**253**
11.3.	**Медиаторы воспаления**	**258**
11.4.	**Основные эффекты медиаторов воспаления**	**264**
11.5.	**Эмиграция лейкоцитов периферической крови в очаг воспаления**	**268**
11.6.	**Фагоцитоз**	**272**
11.7.	**Пролиферативные процессы в очаге воспаления**	**274**
11.8.	**Механизмы затяжного течения острого воспаления**	**276**
11.9.	**Хроническое воспаление (мононуклеарное, первичное хроническое)**	**277**
11.10.	**Биологическое значение воспаления**	**280**
11.11.	**Принципы противовоспалительной терапии**	**282**
Вопросы и задачи для повторения		**283**

11.1. ОБЩЕЕ ПОНЯТИЕ, ПРИЧИНЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Воспаление — выработанный в ходе эволюции типовой патологический процесс, развивающийся в ответ на повреждение и характеризующийся явлениями альтерации, расстройством микроциркуляции и пролиферации, направленными на локализацию и уничтожение повреждающего агента и восстановление поврежденных тканей.

Цель воспаления состоит, прежде всего, в отграничении повреждающего агента от здоровых тканей, затем уничтожении повреждающего агента и погибших клеток и создании условий для восстановления поврежденной ткани. Достигается эта цель благодаря привлечению в очаг повреждения и накоплению там различных белков крови (например, антител) и лейкоцитов.

Воспаление — местная реакция. Древние греки называли воспаление *phlogosis*, а римляне — *inflammatio* (воспламенение, поджог). Четыре классических признака воспаления — «*rubor* (*краснота*), *tumor* (*опухоль*) *cum calore* (*жар*) *et dolor* (*боль*)», описаны К. Цельсом 2000 лет назад. Пятый признак — «*functio laesa*» (нарушение функции) добавлен К. Галеном (129–200 гг. н.э.).

Это означает, что в месте повреждения (например, пальца) возникают боль, припухлость, кожа становится красной и горячей на ощупь, функция воспаленного органа нарушается (*рис. 11.1*).

Из обширной и долгой истории изучения воспаления отметим роль следующих ученых. Ю. Конгейм (1867) исследовал динамику сосудистых реакций при воспалении. Утверждал, что нет воспаления без реакций сосудов. И. Мечников (1884) установил роль хемотаксиса и фагоцитоза. Его тезис: нет воспаления без фагоцитов. Ж. Борде (1894) изучил роль антител и комплемента в бактериолизисе. Г. Шаде

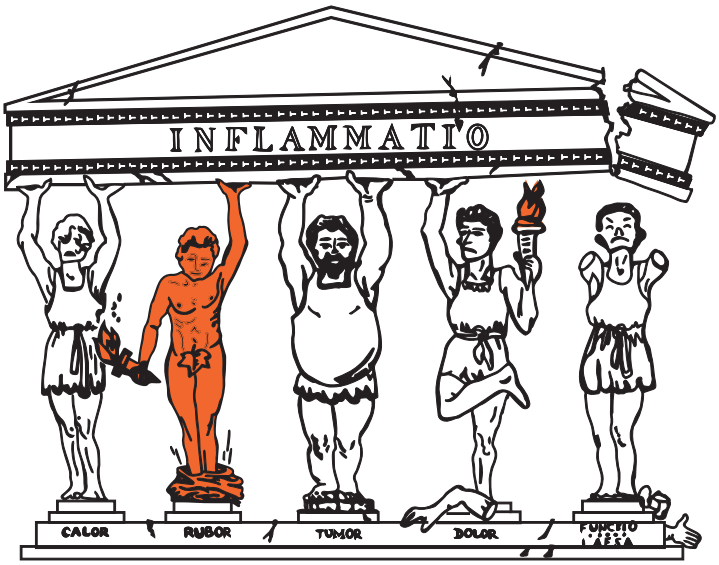


Рис. 11.1. Кардинальные признаки воспаления

(1923) описал физико-химические сдвиги (ацидоз, увеличение коллоидно-осмотического давления) в очаге воспаления. Т. Льюис (1927) предложил в качестве регуляторов воспаления медиаторы воспаления, в частности гистамин. Б. Бабер (1982) писал о кислородозависимых бактерицидных механизмах при фагоцитозе. Р. Котран (1987) изучил молекулы клеточной адгезии и установил их роль в эмиграции лейкоцитов. Наконец, К. Брюне (1989) уточнил механизмы противовоспалительного действия глюкокортикоидов.

Причины воспаления. Как правило, причиной воспаления может стать любой флогогенный агент: механический, химический, физический, биологический, даже психический (в эксперименте можно вызвать воспалительную гиперемию путем внушения). Воспаление вызывают как *экзогенные*, так и *эндогенные* факторы (например, камень при мочекаменной или желчнокаменной болезни). Таким образом, спровоцировать воспаление могут самые разные агенты.

В 1989 г. C. Janeway предположил, что на клетках врожденного иммунитета (в том числе лейкоцитах) имеются рецепторы, которые распознают консервативные структуры микробов. Последние получили название *PRRs — associated molecular patterns (PAMP)*. К ним относят РНК вирусов, бактериальные белки (пилин, флагеллин), липополисахариды, липотейхоевую кислоту, углеводы (маннан, глюкан) бактерий и грибов. Рецепторы, которые их распознают, получили название *pattern recognition receptors (PRRs)*. Это: связанные с клеткой Toll-подобные рецепторы (TLR), маннозо-связывающие, скавенджер-рецепторы, и растворимые — пентраксины, коллектины, фиколины, комплемент. PRRs имеют все клетки врожденного и адаптивного иммунитета, эпителиальные и эндотелиальные клетки.

Однако воспаление может быть и стерильным. В 1994 P. Matzinger сделал следующее утверждение: иммунная система распознает не только PAMP, но и различ-

ные вещества и структуры, освобождающиеся из клеток под влиянием различных повреждающих факторов. Так, при некрозе исходно нормальных клеток из-за воспаления, ишемии или гипоксии из них выделяются эндогенные молекулы, секвестрированные внутри этих клеток: внеклеточный АТФ, фрагменты внеклеточного матрикса, белки теплового шока, нуклеиновые кислоты, ядерный белок. Эти молекулы (*danger-associated molecular pattern, DAMP*) можно считать сигналами тревоги, которые в 2005 г. J. Oppenheim и D. Yang назвали аларминами. Появление PAMP и/или DAMP является пусковым механизмом локального *инфекционного* (септического) или *неинфекционного* (асептического, стерильного) воспаления.

11.2. ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЕГО СИМПТОМОВ (СОСУДИСТЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ)

В процессе воспаления в тканях последовательно развиваются *альтерация, экссудация и пролиферация,* что не исключает одновременное присутствие их элементов в очаге воспаления.

Воспаление начинается как ответ на повреждение. Флогогенный агент должен преодолеть прежде всего защитные барьеры кожи и слизистых. В их состав входят: механический барьер, представленный кератиноцитами эпидермиса и муцином слизистых, затем выделяемые антимикробные пептиды (например, дефензины, кателицидин) и, наконец, интраэпителиальные лимфоидные клетки, продуцирующие цитокины. Только после проникновения через этот барьер повреждающий агент вызывает альтерацию.

Альтерация (лат. *alteratio*, *alterare* — изменение) — повреждение тканей, нарушение в них обмена веществ, их структуры и функции.

Различают первичную и вторичную альтерацию.

Первичная альтерация возникает под влиянием повреждающего фактора, который может не только сам разрушать клетки и ткани, но, прежде всего, нарушать их функционирование, их обмен веществ, вызывать в них синтез и высвобождение медиаторов повреждения.

Вторичная альтерация развивается в ходе самого воспаления как реакция организма на уже вызванное повреждение. Дополнительное повреждение тканей обусловлено сосудистыми реакциями (венозной гиперемией, стазом), тромбозом, экссудацией (механическое растяжение/сдавление тканей, сосудов, нервов), «расплавлением» тканей гидролазами экссудата и фагоцитирующих лейкоцитов, а также активными формами кислорода.

Одной из первых реакций организма на повреждение является чувство *боли*. Оно характерно для острого повреждения, вызванного механическими, химическими или термическими факторами. Однако даже если повреждающий фактор перестал действовать (например, палец отдернули от горячей поверхности), боль может продолжаться все то время, пока не заживет рана. Следовательно, в ходе самого воспаления появляются факторы, поддерживающие болевую реакцию. Боль — это результат возбуждения болевых рецепторов (ноцицепторов).

Факторы, которые могут раздражать ноцицепторы в очаге воспаления:

- в ряде случаев — сам повреждающий агент (например, заноза);
- повышение осмотического давления в очаге воспаления, вызванное усиленным распадом тканей и изменением обмена веществ (известно, что введение растворов с повышенным осмотическим давлением под кожу или внутрикожно вызывает боль, как и попадание соли на царапину);
- повышение концентрации ионов калия и коэффициента K^+/Ca^{2+}, повышение концентрации ионов водорода (введение под кожу растворов калия или буферных растворов с pH ниже 7,2 вызывает боль);
- механическое растяжение тканей отечной жидкостью;
- действие медиаторов воспаления (следует отметить роль простагландина E_2, который участвует в болевой реакции особым образом, повышая чувствительность ноцицепторов к раздражителям);
- накопление метаболитов: молочной кислоты, АДФ, аденозина и др.

Нарушение микроциркуляции. Патогенез покраснения и местного жара. Очень быстро в зоне повреждения появляется покраснение — развиваются *сосудистые воспалительные реакции*. Основная заслуга в открытии и описании их принадлежит Ю. Конгейму (1867).

Сосудистые реакции протекают в следующей последовательности:

кратковременный (преходящий) спазм микрососудов (ишемия) → расширение микроциркуляторных сосудов и ускорение кровотока (артериальная гиперемия) → дальнейшее расширение сосудов и замедление кровотока (венозная гиперемия) → остановка кровотока (стаз).

Одновременно во всем очаге воспаления можно найти все три последних вида сосудистых реакций.

Начинаются сосудистые реакции с *кратковременного сосудистого спазма*. Он наблюдается не всегда, а только при остром механическом, термическом, химическом, лазерном повреждении и длится от нескольких секунд до 5 мин. Повреждающий агент раздражает гладкомышечные клетки сосудистой стенки, а также сосудодвигательные окончания и эндотелиоциты, выделяющие норадреналин, эндотелин, лейкотриены. В ответ происходит спазм артериол. Однако норадреналин быстро разрушается, а поврежденные гладкомышечные клетки теряют способность к сокращению — спазм сменяется расслаблением, развивается *артериальная гиперемия*.

Патогенез ее сложен, это не просто пассивное расслабление. Вспомним, что в основе изменения микроциркуляции при этом типе расстройств лежит увеличение притока артериальной крови. Следовательно, при воспалении появляются факторы, обусловливающие расширение приводящих артериол (увеличение притока) и расслабление прекапиллярных сфинктеров (заполнение кровью сети капилляров).

1. Развивается аксон-рефлекс, расширяющий артериолы (*рис. 11.2*). Начинается он с возбуждения ноцицепторов различными агентами очага повреждения (см. *главу 10*). Потенциалы действия распространяются по дендриту к нейронам спинального ганглия, а также по ответвлениям в обратном направлении к месту повреждения. Там их окончания, являющиеся пресинаптическими, контактируют

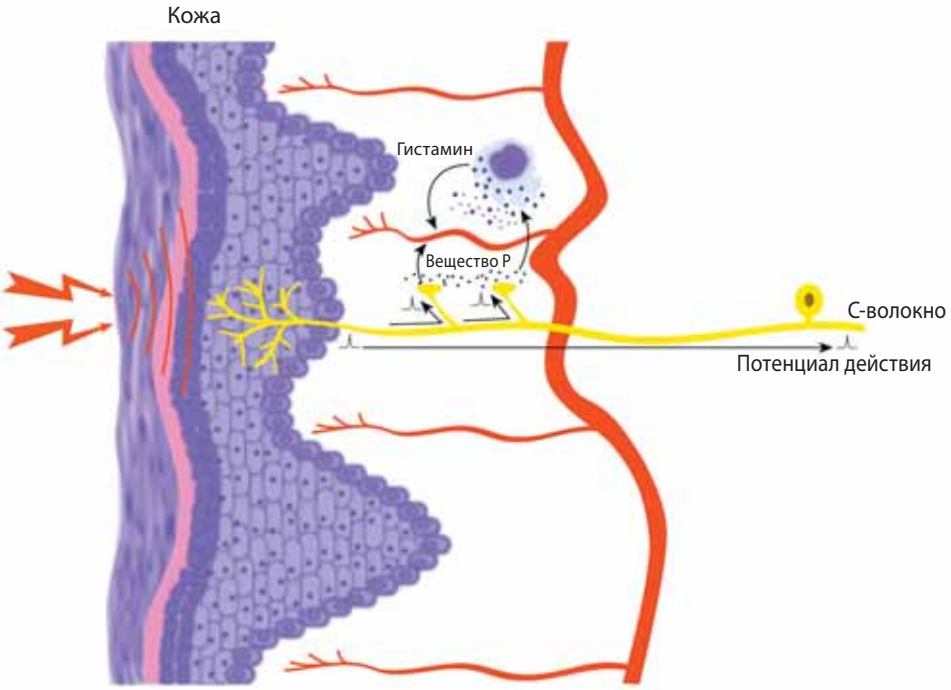


Рис. 11.2. Аксон-рефлекс при воспалении

непосредственно со стенкой артериолы или с тучной клеткой. Выделяются нейромедиаторы — вещество Р, нейрокинин А, нейропептид Y, которые вызывают расслабление гладких мышц артериол и дегрануляцию тучных клеток с высвобождением медиаторов, в первую очередь гистамина. Предполагают, что и нейромедиаторы, и гистамин вызывают расслабление гладких мышц опосредованно, через NO, синтезируемый эндотелиоцитами.

2. Начинается действие медиаторов сначала преформированных, а затем и вновь синтезированных. К медиаторам, расслабляющим артериолы, относятся гистамин, брадикинин, простагландины E_2, D_2, I_2, лейкотриены C_4, D_4, E_4. Продукты активации комплемента C_3а, C_4а и C_5а — анафилатоксины также участвуют в расширении сосудов, способствуя высвобождению гистамина из тучных клеток. Происходит постепенное накопление в очаге воспаления сосудорасширяющих и расслабляющих сфинктеры метаболитов и ионов: CO_2, H^+, K^+, аденозина, молочной кислоты, продуктов деградации АТФ.

3. Развивается необратимое повреждение вазомоторных окончаний и гладких мышц микрососудов.

Следовательно, артериальная гиперемия при воспалении развивается по всем трем механизмам: нейротоническому (аксон-рефлекс), нейропаралитическому (повреждение вазомоторных окончаний) и миопаралитическому (действие медиаторов и метаболитов).

При воспалительной артериальной гиперемии в первую очередь расширяются артериолы (почти в 2 раза), венулы и затем капилляры. Капилляры расширяются осо-

бенно сильно по сравнению с другими вариантами артериальных гиперемий, причем как активные, функционирующие, так и пассивные — плазменные или закрытые, и их расширение носит диффузный тотальный характер. Капилляры находятся в межклеточной среде, в норме представляющей гель. Окружающая среда обеспечивает 99% жесткости капиллярной стенки. Флогогенные факторы и экссудация увеличивают растяжимость соединительной ткани, что приводит к снижению упругости капиллярной стенки. В дальнейшем под действием протеаз разрушение соединительного каркаса продолжается. В таких условиях усиленный приток крови при открытых сфинктерах растягивает капилляры максимально. В результате паралича гладких мышц исчезает «игра» сосудов (спонтанное чередование спазма и расширения), нет сокращения в ответ на воздействие катехоламинов. В расширенных сосудах возрастает гидродинамическое давление, например, в артериолах диаметром до 100 мкм на 35 см вод. ст., в капиллярах на 7 см, в венулах на 25 см, гидродинамическое давление начинает превышать онкотическое, что способствует экссудации. Значительно возрастает объемная (***Q***) и линейная (***V***) скорость кровотока. Нередко линейная скорость парадоксально даже уменьшается, учитывая площадь (***S***) расширенных сосудов (согласно формуле $V = Q/S$). Адекватно возрастает лимфоотток. В ткани повышается парциальное давление кислорода, увеличивается приток питательных веществ, естественных антител, лейкоцитов.

Артериальная гиперемия, таким образом, становится в некотором роде барьером, пусть и слабым, между поврежденными тканями и здоровыми, повышая защитный потенциал последних, делая их более устойчивыми к патогенным веществам, поступающим из очага повреждения. Внешне артериальная гиперемия обусловливает появление красноты (увеличение количества и диаметра функционирующих сосудов, увеличение оксигемоглобина в венозной крови) и локальное повышение температуры (увеличенный приток теплой артериальной крови). Однако дополнительное тепло усиленно образуется в самих воспаленных тканях из-за бурных обменных процессов, что образно названо «пожаром обмена веществ». Наиболее чувствительна к повышению температуры кожа, в других органах разница температур не столь существенна.

Через 30–60 мин кровоток в эпицентре начинает решительно замедляться, развивается *венозная гиперемия*. В основе ее лежит нарушение оттока; следовательно, уже в стадию венозной гиперемии появляются факторы, постепенно затрудняющие отток. Их можно разделить на внутрисосудистые, суживающие венулы и мелкие вены изнутри, и внесосудистые.

Внутрисосудистые факторы. Просвет венул становится меньше, так как изнутри к эндотелиоцитам начинают прикрепляться лейкоциты (развивается краевое стояние лейкоцитов), сами эндотелиоциты набухают и выступают в просвет сосудов, появляются «пробочки» из агрегатов эритроцитов, тромбоцитов и нитей фибрина. Нарушению оттока способствует также сгущение крови из-за выхода жидкой части крови из сосудов в ткань (экссудации).

Внесосудистые факторы. Происходит механическое сдавление венул и мелких вен формирующимся экссудатом. Имеет значение и разрушение соединительнотканного поддерживающего каркаса вен и десмосом протеазами.

Роль венозной гиперемии в патогенезе воспаления чрезвычайно велика. Без замедления кровотока и ухудшения оттока невозможно было бы на коротком участке сконцентрировать медиаторы и стимуляторы воспаления, антитела, прокоагулянты и проагреганты, направить поток жидкости из сосудов в ткани, обеспечить эмиграцию лейкоцитов в очаг воспаления.

Постепенно венозная гиперемия сменяется *стазом*. В очаге воспаления можно обнаружить и ишемический стаз (при тромбозе артериолы), и венозный стаз (при закупорке венулы). Но типичным стазом является истинный капиллярный стаз. Ему предшествуют особые характерные изменения кровотока: сначала толчкообразное, а потом маятникообразное движение крови по сосудам, или *престаз*. Эти изменения обусловлены продолжающимся затруднением оттока и возрастанием гидростатического давления (ГД) на венозном конце микрососудов, с одной стороны, и параличом артериол — с другой. Паралич артериол приводит к тому, что в капиллярах появляется пульсовая волна, которая больше не гасится паралитически расширенными артериолами (субъективно появляется дергающая, пульсирующая боль). Возрастание ГД на венозном конце до диастолического рождает толчкообразное движение крови, кровь движется от артериолы к венуле только в систолу. При превышении ГД над диастолическим давлением появляется маятникообразное движение крови, кровь движется в систолу от артериолы к венуле, а в диастолу — от венулы к артериоле. Когда ГД на венозном конце становится равным ГД на артериальном конце, движение крови прекращается, возникает стаз. Все факторы, вызывающие стаз, сформировались в ходе предыдущих сосудистых реакций. В основе истинного капиллярного стаза, который наблюдается при воспалении, лежит значительное ухудшение реологии.

Факторы, ухудшающие реологию:

- сгущение крови и повышение вязкости в результате экссудации;
- дополнительное увеличение вязкости крови из-за снижения скорости кровотока, вызванного нарушением оттока;
- повреждение эритроцитов в очаге воспаления, снижение их деформабильности, образование ими деформированных «монетных столбиков» и более крупных агрегатов, препятствующих движению крови.

При стазе создаются условия для образования тромбов: это и приближение тромбоцитов к стенке поврежденного сосуда, и несмываемость током крови прокоагулянтов и проагрегантов, отсутствие притока антикоагулянтов, и повреждение эндотелиоцитов движениями тока крови в престаз. Появление тромбов в венуле — причина развития дополнительно к истинному стазу застойного стаза.

С течением времени вначале обратимый стаз превращается в необратимый. Характерно появление сладж-феномена (англ. *sludge* — тина, ил, грязь) (*рис. 11.3*).

Важно знать

Одна из причин развития «сладж-феномена» — увеличение на эндотелиоцитах количества рецепторов адгезии, воздействие на них кофакторов адгезии и агрегации (из лейкоцитов, тромбоцитов, из самих эндотелиоцитов), что приводит к деструкции гликокаликса эндотелиоцита.

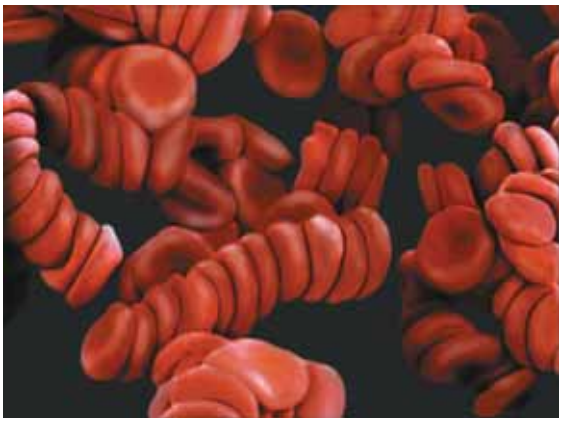


Рис. 11.3. «Сладж-феномен»

Эритроциты слипаются в комки, опутанные нитями фибрина, теряют границы между собой, гемолизируются. Стаз развивается в течение нескольких часов, однако при очень тяжелом повреждении стаз может развиться почти мгновенно, без предварительного престатического замедления кровотока. Таким образом, при воспалении в эксперименте через 24 ч после ожога можно наблюдать следующую картину. Вокруг центральной зоны, состоящей из некротической ткани, находится зона стаза и кровоизлияния; вокруг нее располагается зона выраженной вазодилатации, гиперемии и клеток экссудата; наружная зона нормальная, но сосуды расширены. Воспалительная гиперемия ограничена очагом поражения.

Однако гиперемический центр (в котором обычно имеется припухлость, т.е. отек) окружен красной каймой или ярким ободком. Т. Льюис (1927) считал, что механизм, обусловливающий наличие ободка, по-видимому, вызван аксон-рефлексом.

11.3. МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

В патогенезе воспаления большая роль принадлежит медиаторам воспаления, в этом смысле их даже называют дирижерами воспаления.

Медиаторы воспаления — это местные химические сигналы, образующиеся из клеток либо активируемые в очаге воспаления, действующие и разрушаемые в пределах очага, регулирующие и поддерживающие воспалительный процесс.

Источники медиаторов воспаления разнообразны — это и жидкостные среды (плазма, межклеточная жидкость), и клетки (крови и тканей), и внеклеточные элементы соединительной ткани.

По химической природе медиаторы также разнообразны и являются моноаминами, белками, пептидами, нуклеозидами и нуклеотидами, протеогликанами, липидами.

Все медиаторы можно разделить на две группы:

1) преформированные, т.е. уже синтезированные, готовые немедленно вступить в реакцию и хранящиеся в гранулах в клетках. Такие клетки отвечают на повреждение или стимуляторы дегрануляцией — секрецией гранул с готовыми медиаторами воспаления;
2) вновь образующиеся медиаторы. Они синтезируются в ответ на повреждение и вступают в реакции воспаления с некоторым запозданием, так как на их синтез необходимо время.

Преформированные медиаторы (клеточного происхождения)

Гистамин (моноамин) образуется при декарбоксилировании гистидина, содержится у человека главным образом в гранулах тучных клеток и базофильных лейкоцитах крови. В гранулах, окруженных мембраной, гистамин связан ионной связью с кислыми группами гепарина (тучные клетки) или хондроитин-сульфата (базофилы). После выхода из клетки вытесняется из связи ионами Na^+. Дегрануляция возникает в результате раздражения тучной клетки внешними факторами (механическими, температурными), в результате воздействия на тучную клетку анафилатоксинов (фрагментов комплемента C_3a, C_5a), нейропептидов (вещества Р), АТФ, комплекса антиген-антитело при аллергии — АТ-иммуноглобулины (Ig — *immunoglobulins*) класса Е (IgE), а также многочисленных факторов, высвобождаемых клетками при воспалении (нейтрофилами, эндотелиоцитами, тромбоцитами и др.). Большая часть гистамина инактивируется N-метилтрансферазой, остальная — диаминоксидазой, т.е. гистаминазой (содержится, в частности, в эозинофилах).

Гистамин действует на клетки-мишени, имеющие к нему рецепторы, которые подразделяют на два типа: H_1 и H_2.

При действии гистамина на клетки с *H_1-рецепторами* он вызывает:

- расслабление гладких мышц артериол — расширение артериол;
- сокращение эндотелиоцитов, в первую очередь посткапиллярных венул, — увеличение сосудистой проницаемости;
- раздражение ноцицепторов — зуд, боль;
- сокращение гладких мышц бронхиол и ЖКТ;
- раздражение чувствительных окончаний блуждающего нерва в воздухоносных путях;
- стимуляцию образования простагландинов.

При действии на клетки с *H_2-рецепторами* гистамин увеличивает *секрецию слизи эпителием воздухоносных путей, содержание цАМФ в клетках-мишенях, секрецию соляной кислоты в желудке.*

Следовательно, гистамин принимает участие в развитии всех признаков воспаления и, поскольку он преформированный, появляется в очаге воспаления почти одновременно с повреждением — можно сказать, запускает острый воспалительный ответ.

Факторы хемотаксиса для эозинофилов (ФХЭ-А) и нейтрофилов (ФХН-А) также содержатся в гранулах тучных клеток. Стимулируют хемотаксис эозинофилов и нейтрофилов.

Протеазы — триптаза и химаза; разрушают базальную мембрану кровеносных сосудов и увеличивают сосудистую проницаемость, расщепляют протеогликаны соединительной ткани и способствуют эмиграции лейкоцитов, способствуют заживлению очага повреждения, расщепляя продукты распада тканей и активируя факторы роста.

Серотонин содержится в гранулах тромбоцитов, эозинофилов, энтерохромаффинных клетках. Вызывает расширение артериол, спазм венул, повышение проницаемости, агрегацию тромбоцитов, бронхоспазм. С течением воспаления и повреждением эндотелиоцитов может вызвать спазм артериол.

Вновь образующиеся медиаторы

Они могут быть *клеточными*, происходящими из фосфолипидов клеточных мембран (фактор активации тромбоцитов, простагландины, лейкотриены и тромбоксаны), или *синтезированными пептидами* (цитокины ИЛ-1, ФНО-*α*, ИЛ-6), а также *плазменными* (кинины, фрагменты комплемента и продукты разрушения факторов свертывания).

Вновь образующиеся клеточные медиаторы

Простагландины. Относятся к эйкозаноидам — производным двадцати- (эйкоза-) углеродных полиненасыщенных жирных кислот. При повреждении клетки активируются фосфолипазы A_2 и С, которые высвобождают из фосфолипидов мембраны арахидоновую кислоту (содержит 20 углеродных атомов и 4 двойные связи). Под действием циклооксигеназы и O_2 арахидоновая кислота окисляется до промежуточного продукта простагландина G_2, который превращается в большинстве клеток в простагландины E_2 или простагландины $F_{2\alpha}$, в тучных клетках — в простагландины D_2 (*рис. 11.4*).

- *Эффекты простангландина E_2:* расширяет микрососуды, увеличивает их проницаемость, повышает чувствительность (сенситизация) окончаний ноцицепторов, расширяет бронхи, стимулирует секрецию синовиальной жидкости в суставах и протеолиз в мышцах, подавляет функцию лимфоцитов и гранулоцитов.
- *Эффекты простангландина D_2*: как и *простангландин E_2*, расширяет микрососуды и повышает их проницаемость, но в отличие от него стимулирует дегрануляцию тучных клеток и вызывает спазм бронхов.
- *Эффекты простангландина $F_{2\alpha}$*: вызывает спазм микрососудов, подавление эмиграции лейкоцитов и бронхоспазм.

Тромбоксаны. Образуются из простангландина H_2 в тромбоцитах под влиянием тромбоксансинтетазы (см. *рис. 11.4*). Вызывают спазм сосудов, бронхов, хемотаксис и адгезию нейтрофилов, адгезию, агрегацию и секрецию тромбоцитов.

Простациклин простангландина I_2. Образуется из простангландина H_2 в эндотелиоцитах под влиянием простациклинсинтетазы (см. *рис. 11.4*). Вызывает расширение сосудов и бронхов, оказывает антиадгезивное и антикоагуляционное действие, является антиагрегантом, стимулирует коллатеральный кровоток и фибринолиз.

Лейкотриены (ЛТ). Образуются из арахидоновой кислоты, но при действии фермента 5-липоксигеназы, который содержится в гранулоцитах, макрофагах, моноцитах и в тучных клетках. Промежуточным продуктом является нестабильный

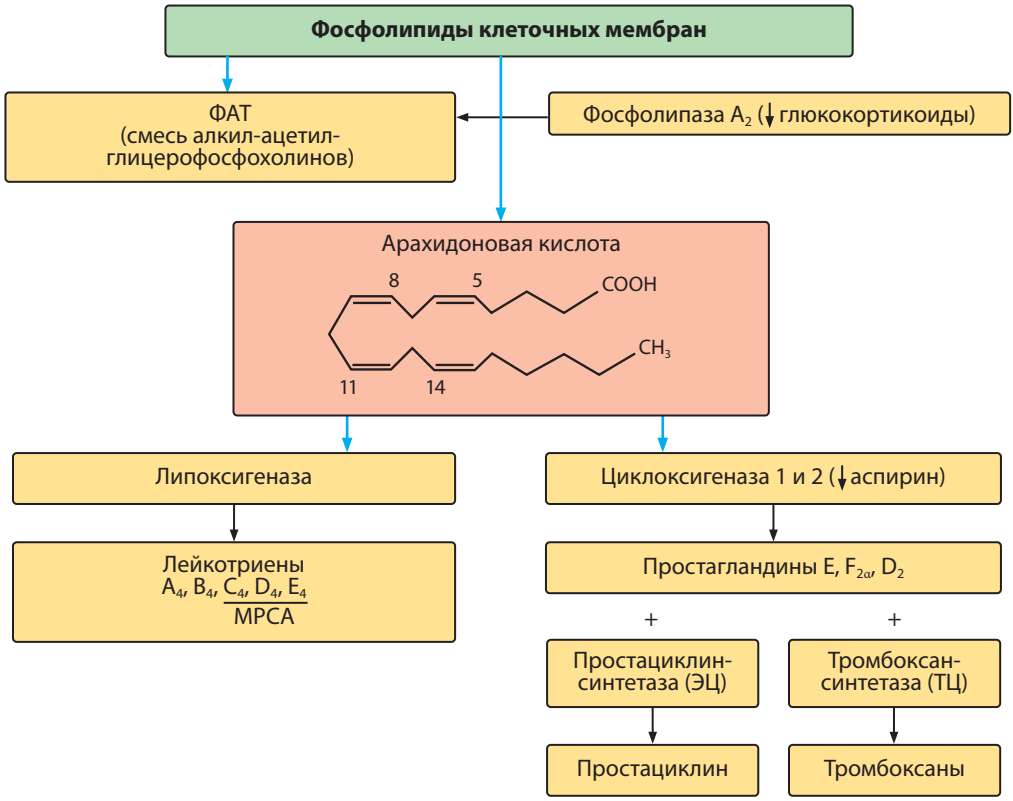


Рис. 11.4. Образование эйкозаноидов из мембраны клетки

$ЛТА_4$, который быстро трансформируется либо в $ЛТВ_4$, либо в $ЛТС_4$ (см. *рис. 11.4*). Последний последовательно превращается в $ЛТD_4$ и затем в $ЛТЕ_4$. Смесь $ЛТС_4$, $ЛТD_4$ и $ЛТЕ_4$ определяли раньше как *медленно реагирующую субстанцию анафилаксии* (МРС-А). $ЛТВ_4$ — мощный хемоаттрактант для нейтрофилов и эозинофилов. $ЛТС_4$, $ЛТD_4$ и $ЛТЕ_4$ увеличивают сосудистую проницаемость, поддерживают гиперемию при воспалении, способствуя высвобождению вазодилататоров эндотелиоцитами. Они вызывают сокращение гладкой мускулатуры бронхов и ЖКТ. Лейкотриены играют большую роль в патологии легких, особенно при бронхиальной астме. Под их влиянием в легких возникают бронхоспазм, усиление секреции слизи бронхиальным эпителием, спазм легочных сосудов.

Фактор активации тромбоцитов. Из фосфолипидов клеточных мембран образуется еще один важный медиатор — фактор активации тромбоцитов. Его образуют и секретируют активированные нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты, макрофаги, тучные клетки, эндотелиоциты и др. Синтез начинается с гидролиза мембранных фосфолипидов фосфолипазой A_2, затем получившийся неактивный лизо-ФАТ ацетилируется ацетилтрансферазой до активного фактора активации тромбоцитов, который является смесью 1-алкил-2-ацетил-глицеро-3-

фосфохолинов. Фактор активации тромбоцитов вызывает активацию и дегрануляцию тромбоцитов, гранулоцитов, увеличивает проницаемость микрососудов (в 10 тыс. раз активнее гистамина), способствует продукции активных кислородных радикалов и эйкозаноидов, стимулирует эмиграцию нейтрофилов и базофилов, сокращает гладкую мускулатуру бронхов и сосудов (вызывает спазм коронарных и легочных сосудов), вызывает гиперемию и отек кожи.

Оксид азота. Синтезируется NO-синтазой в клетках эндотелия мелких и средних артерий под влиянием силы сдвига и вызывает их расширение. При воспалении NO синтезируется NO-синтазой-2 в макрофагах, эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках и др. Индуктор фермента — воспалительные цитокины, бактерии, механическое повреждение сосудистой стенки. Увеличивает перфузию тканей и может приводить к отсутствию ответа сосудов на прессорные вещества. При реакции с перекисью водорода в очаге повреждения образуется пероксинитрит ($ONOO^-$). Нитрирует аминокислоты, фрагментирует белки, необратимо угнетает тканевое дыхание, стимулирует апоптоз, увеличивает образование лейкотриенов и тромбоксана A_2 и угнетает синтез простациклина.

Интерлейкин-1 (ИЛ-1). Пептид, к синтезу которого способны все ядросодержащие клетки. При воспалении синтез основных количеств ИЛ-1 происходит в макрофагах/моноцитах, нейтрофилах, эндотелиоцитах. ИЛ-1 местно вызывает изменения сосудистой стенки, способствующей адгезии лейкоцитов, стимулирует синтез простангландинов E_2 и I_2 и фактора активации тромбоцитов, стимулирует синтез хемокинов, усиливает прокоагулянтную активность эндотелия и одновременно вызывает усиление синтеза активатора плазминогена.

Фактор некроза опухолей альфа (ФНО-*α*). Полипептид. При воспалении продуцируется макрофагами/моноцитами и лимфоцитами. Местно способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию, стимулирует цитолитическую активность Т-киллеров, вызывает пролиферацию фибробластов и стимулирует синтез ими коллагена.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6). Пептид. Его синтезируют активированные макрофаги/моноциты, эндотелиоциты, фибробласты. ИЛ-6 способствует синтезу антител и увеличивает активность Т-клеток.

Интерлейкин-17 (ИЛ-17). Пептид. Продуцируется Т-хелперами-17, лимфоидными клетками кожи и некоторыми Т-клетками кластера дифференцировки 8 (*cluster of differentiation* — CD) — $CD8^+$. Стимулирует продукцию хемокинов для нейтрофилов, продукцию дефензинов.

Местные эффекты ИЛ-1, ФНО-*α* и ИЛ-6 связаны с их низкими концентрациями; при значительном повреждении тканей количество цитокинов увеличивается, они распространяются вместе с кровью по организму, оказывая системное действие — ответ острой фазы (ООФ).

Вновь образующиеся плазменные медиаторы

Кинины (т.е. «действующие»): система пептидных медиаторов, активируемая после контакта фактора Хагемана с отрицательно заряженными поверхностями (контактная активация). Такими «контактными» активаторами могут быть кристаллы мочевой кислоты, коллаген, хрящ, липополисахариды бактерий, кри-

сталлы фосфатов кальция, ДНК, стекло и др. После контакта от фактора Хагемана отщепляется короткий пептид XIIa, который активирует путем протеолиза прекалликреин. Неактивный прекалликреин превращается, таким образом, в активный фермент калликреин. Последний расщепляет плазменный высокомолекулярный кининоген α_2-гликопротеид с образованием главного кинина крови — *брадикинина* (состоит из 9 аминокислот). Из тканевого предшественника под действием калликреинов почек, поджелудочной, слюнной и других желез в тканевой жидкости образуется другой кинин — каллидин (лизил-брадикинин, состоит из 10 аминокислот). В норме кинины служат медиаторами рабочей гиперемии, при воспалении количество их значительно возрастает. Они расширяют микрососуды, увеличивают сосудистую проницаемость, раздражают ноцицепторы, вызывают спазм гладких мышц бронхов и ЖКТ, дегрануляцию тучных клеток, стимулируют циклооксигеназу в различных клетках. Калликреин — хемоаттрактант для лейкоцитов. При системном действии кининов возникает гипотензия, усиливается диурез и стимулируется сердечная деятельность.

Кинины входят в контактную систему плазмы крови — *сторожевую систему*. Компонентами этой системы являются плазменные протеазы, присущие свертывающей, фибринолитической, кининовой системам и комплементу. Эти системы функцинально едины, работают по каскадному принципу, способны взаимно активировать друг друга.

Ядром сторожевой полисистемы являются четыре белка: 1) фактор Хагемана (контактный фактор, XII фактор свертывания крови); 2) XI фактор свертывания крови; 3) высокомолекулярный кининоген; 4) плазменный прекалликреин.

Все они присутствуют в плазме крови в неактивной форме, но при повреждении активируются и вступают в действие в результате каскадного протеолиза.

Система комплемента. Включает 9 белковых фракций комплемента (компоненты комплемента от C_1 до C_9), факторы B, D, P и некоторые другие белки, находящиеся в плазме крови и жидкостях тела в неактивной форме. При повреждении они самособираются, активируют друг друга в результате ограниченного протеолиза и выступают медиаторами воспаления.

Комплемент может быть активирован тремя путями: классическим, альтернативным и маннозным, или лектиновым.

1. Классический путь является специфическим, так как активация компонента C_1 начинается под воздействием комплекса антиген-антитело — АГ–АТ (АТ — Ig класса G или M).

2. Альтернативный, или неспецифический, путь активации комплемента возникает в ответ на липополисахариды бактерий, грибки, гельминты, некоторые вирусы, гетерологичные эритроциты, продукты некроза.

3. Маннозный путь (неспецифический) приводит к активации комплемента после контакта с бактериальными маннозилами маннансвязывающего лектина плазмы и лейкоцитов и активации им сывороточных протеаз. Промежуточным общим продуктом всех путей является образование C_3-конвертазы: C4b2a — при классическом и маннозном пути, C3bB — при альтернативном пути. Большие продукты протеолиза обозначаются буквой «b», малые — «a».

C3b фиксируется на поверхности атакуемой клетки, и в результате последующих каскадных активаций комплемента в мембране клетки формируется пора или трансмембранный канал. Этот канал составляют компоненты комплемента C5b6789, или мембранолизирующий, мембраноатакующий комплекс комплемента. Через канал в клетку поступают NaCl и вода, в результате чего клетка лизируется. Помимо этого фрагменты комплемента выполняют функцию медиаторов воспаления. Это компоненты C_2a, C_3a, C_3b, C_4a, C_5a и др.

Образующиеся в ходе активации комплемента фрагменты C_3a, C_4a и C_5a называют анафилатоксинами. Самый сильный из них — C_5a, самый слабый — C_4a. Анафилатоксины высвобождают медиаторы из тучных клеток и базофилов, повышают проницаемость микрососудов, участвуют в формировании боли, являются хемоаттрактантами для нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, макрофагов, стимулируют липоксигеназу фагоцитов, лейкоцитарную адгезию, вызывают спазм гладких мышц, увеличивают продукцию ИЛ-1 фагоцитами и образование фактора активации тромбоцитов.

C_2a обладает кининоподобной активностью, увеличивает сосудистую проницаемость, сокращает гладкие мышцы. C_3b и C_4b — опсонины. C_5a — хемоаттрактант для гранулоцитов и моноцитов/макрофагов.

11.4. ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ

Несмотря на особенности воздействий различных медиаторов, в целом они отвечают за следующие реакции в воспаленных тканях:

- раздражают ноцицепторы и обусловливают возникновение *боли*;
- расширяют микрососуды, вызывая гиперемию и приводя местно *к красноте и повышению температуры*;
- повышают проницаемость сосудов, тем самым способствуя экссудации и местно — *опухоли*;
- вызывают спазм гладких мышц в бронхиальном дереве и ЖКТ;
- усиливают секрецию слизи;
- обусловливают эмиграцию лейкоцитов и фагоцитоз;
- подключают системный ответ организма — ООФ.

Механизм экссудации. Патогенез симптома «опухоли» (*tumor*). Воспалительные экссудаты. Сосудистые реакции создают условия для осуществления экссудации.

Экссудация — это выход жидкой части крови из сосудов в очаг воспаления.

Наиболее тонкая стенка, являющаяся барьером между кровью и окружающей тканью, состоит из одного слоя эндотелиоцитов, лежащих на базальной мембране. Именно она может стать повышенно проницаемой в условиях воспаления. Такое строение стенки характерно для посткапиллярных венул 1-го порядка и капилляров, поэтому в них начинается экссудация.

Повышение проницаемости стенки сосудов — 1-й фактор механизма экссудации.

Повышение проницаемости развивается очень быстро. Медиаторы воспаления раздражают эндотелиоциты, в которых активируются сократительные белки. Клетки сокращаются, становятся округлыми, втягивают отростки, и между ними

появляются щели, через которые выходят белки и другие составляющие жидкой части крови. На поверхности эндотелиоцитов скапливаются анионы, которые способствуют притягиванию катионов плазмы крови. Развивается трансцитоз — перенос плазмы крови через стенку сосуда при помощи пиноцитозных везикул. Последние есть и в норме, но при воспалении их количество и размеры значительно возрастают. Наконец, лизосомальные ферменты лейкоцитов отслаивают эндотелиоциты от базальной мембраны и разрушают, лизируют базальную мембрану и основное вещество (белки и гликозаминогликаны).

Выделяют две фазы повышения проницаемости.

Ранняя фаза, достигающая максимума через 4–10 мин и длящаяся около 30 мин, возникает в посткапиллярных, малых и средних венулах и является результатом действия прежде всего гистамина, серотонина, NO и вещества Р (реакция эндотелия). В этой фазе принимают участие также брадикинин, липидные медиаторы и активированные компоненты комплемента. Эндотелиальные клетки реагируют сокращением в ответ на раздражение нефизиологическим током крови — вихревым, толчкообразным или маятникообразным.

Поздняя фаза начинается через 1–2 ч, становится максимально выраженной через 4–6 ч и может длиться до 24 ч и даже нескольких суток. В ней дополнительно к уже названным медиаторам присоединяются цитокины лейкоцитарного происхождения (ИЛ-1, ФНО-α, ИНФ-γ). Интегрины, обеспечивающие к этому времени прочное прикрепление лейкоцитов к эндотелию, способствуют временному и обратимому разрушению связи между эндотелиоцитами. Стенка сосудов повреждается лейкоцитами. Усиливается трансцитоз.

При тяжелом первичном повреждении тканей сосудистая проницаемость повышается в течение первых 30–45 мин до максимальной и остается такой на протяжении нескольких часов. Снижается повышенная проницаемость очень медленно, в течение нескольких суток. Затрагиваются не только венулы и капилляры, но и артериолы, часть из них некротизируется. Восстановление связано с новым сосудообразованием, однако пролиферирующий эндотелий может продлевать экссудацию, так как он намного более проницаем для плазмы, чем зрелый.

Следовательно, в повышении проницаемости можно выделить три механизма:

1. Сокращение эндотелиоцитов под влиянием медиаторов.

2. Повреждение эндотелиоцитов в результате действия окружающей среды и лейкоцитов, которые выделяют активные кислородые радикалы и протеолитические ферменты; под влиянием коллагеназы, эластазы, желатиназы лейкоцитов происходит отслаивание эндотелиоцитов от базальной мембраны и разрушение ее.

3. Усиление трансцитоза.

Повышение онкотического (ОнД) и осмотического давления (ОсД) в очаге воспаления — 2-й фактор механизма экссудации.

Онкотическое давление формируется мелкими белковыми молекулами, альбуминами, которые появляются и накапливаются в очаге воспаления в результате их выхода из сосудов с повышенной проницаемостью. Гидрофильность воспаленной ткани вследствие этого возрастает, а ОнД в проходящем сосуде и всасывающая сила в нем снижаются.

Осмотическое давление, давление ионов, солей, молекул является результатом альтерации и изменения обмена веществ в очаге воспаления.

Воспаленные ткани начинают больше потреблять кислорода на единицу веса, при этом выделение угольной кислоты значительно отстает от потребления кислорода, вследствие чего дыхательный коэффициент CO_2/O_2 значительно уменьшается. Это свидетельствует о том, что окисление продуктов идет не до конца. Количество глюкозы в воспаленной ткани увеличивается не только за счет уменьшения потребления сахара поврежденными тканями, но и за счет усиленного распада сложных углеводов. Количество лактата возрастает. Увеличивается также распад жиров, из-за чего в экссудате увеличиваются триглицериды и жирные кислоты, а из-за их неполного окисления — ацетоновые тела и фосфаты. Нарушение белкового обмена характеризуется усиленным распадом белка, нарастанием количества полипептидов, появлением альбумоз, пептонов и различных аминокислот, например лейцина, тирозина, триптофана. Меняется минеральный обмен: в 10–20 раз повышается количество калия из-за повреждения клеточных элементов и изменения их физико-химического состояния, повышается коэффициент K^+/Ca^{2+}, а также возрастает концентрация ионов водорода, развивается ацидоз. pH может меняться от 7,0–7,09 в серозном экссудате до 5,96–6,44 в тканях при остром воспалении. В кислой среде увеличивается диссоциация солей, что также вносит вклад в повышение ОсД. В результате вода из сосудов по закону изоосмоляльности устремляется в окружающую ткань. Дополнительно избыток водородных ионов и одновалентных катионов (K^+) повышает гидрофильность белков, они связывают больше воды, и ее количество в очаге воспаления увеличивается.

Таким образом, некроз и повреждение клеток, усиление и извращение обмена веществ и накопление продуктов неполного распада приводят к возрастанию осмотического давления.

Итак, в очаге воспаления увеличивается коллоидно-осмотическое давление, в результате чего усиливается выход воды из сосудов в ткань, и она там удерживается, накапливается, образуя экссудат.

Повышение гидростатического давления в посткапиллярной венуле или на венозном конце капилляра — 3-й фактор механизма экссудации. Причиной повышения этого давления является нарушение оттока, которое формируется теми же самыми процессами, которые были перечислены при объяснении возникновения венозной гиперемии. Венозный конец капилляра в норме реабсорбирует большую часть тканевой жидкости, образующейся на артериальном конце капилляра, так как гидростатическое давление на артериальном конце — около 30 мм рт. ст., а на венозном — 10 мм рт. ст. Если гидростатическое давление на венозном конце возрастает, приближаясь к гидростатическому давлению на артериальном конце, то всасывательная функция венозного конца падает, жидкость скапливается вокруг такого сосуда.

Нарушение лимфатического оттока в очаге воспаления — 4-й фактор механизма экссудации. В среднем около 3 л из 17 л межтканевой жидкости (в сутки) удаляется из тканей в норме через лимфатические сосуды. При воспалении поток жидкости из сосудов в ткани значительно возрастает, примерно в 5 раз превышая дренажную способность лимфатических сосудов, развивается относительная лим-

фатическая недостаточность. Кроме того, в очаге воспаления устья лимфососудов могут закрываться выпавшими нитями фибрина, телами погибших клеток. Таким образом, если вначале лимфатические сосуды способствуют уменьшению накопления жидкости в участке поврежденной ткани, то по мере нарастания интенсивности воспаления они способствуют удержанию жидкости, тем самым препятствуя распространению содержимого очага воспаления по организму.

Жидкость, скапливающаяся в очаге воспаления, называется экссудатом. Экссудаты классифицируются в зависимости от своего состава и проливают свет на этиологию и патогенез данного воспаления.

Различают следующие ***виды экссудатов.***

Серозный; он беден форменными элементами крови, содержит единичные лимфоциты, количество белка в нем составляет 3,0–8,0% (в транссудате до 1,5%), удельный вес — 1,027 и выше (транссудата до 1,015), pH — 6,0–7,0 и ниже. Характерен для ожогов или мозолей (бесцветная жидкость в пузырях на коже).

Катаральный; образуется на слизистых оболочках, содержит слизь, лизоцим, IgA.

Гнойный; в этом экссудате много лейкоцитов, находящихся в различных стадиях распада (гнойные тельца), и неповрежденных лейкоцитов. Большая часть лейкоцитов представлена нейтрофилами. Зеленовато-желтая окраска экссудата связана с присутствием в нем фермента нейтрофилов миелопероксидазы. Кроме того, на окраску может влиять пигмент возбудителя. Например, синегнойная палочка выделяет синий пигмент, а «чудесная палочка» — красный. В экссудате много белка (до 8–10%), глобулинов больше, чем альбуминов, много жира, удельный вес — 1020–1040, pH — 6,9–5,6. В гнойном экссудате может находиться гноеродная микрофлора, если только это не асептическое воспаление.

Фибринозный; содержит фибрин, происшедший из самого крупного белка плазмы — фибриногена. Выход в ткань этого белка свидетельствует о значительном повышении проницаемости сосудистой стенки или даже ее серьезном повреждении. Вышедший фибриноген превращается после соприкосновения с окружающей тканью в нерастворимый фибрин. Если нити фибрина образуют ворсинки, то это придает особый вид органу: например, описывается «волосатое сердце». Фибрин, лежащий на поверхности органов и клеток, образует легко снимающуюся пленку, воспаление при этом называется крупозным. Иногда фибрин свертывается в предварительно некротизированных клетках многослойного эпителия, в таком случае фибринная пленка снимается с трудом, обнаженная поверхность кровоточит. Такое воспаление называется *дифтеритическим*.

Геморрагический; в экссудате находятся эритроциты, вышедшие из сосудов при их повреждении. В ткани они распадаются, продукты их распада изменяются и придают бурую окраску ткани, где развилось геморрагическое воспаление. Может наблюдаться при гриппе, сибирской язве и др.

Гнилостный; содержит анаэробную флору, встречается при анаэробной инфекции.

Экссудаты осуществляют и повреждающую, и защитную, барьерную функции. Повреждающая функция связана с механическим растяжением и сдавлением тка-

ней, сосудов, нервных стволов. Если экссудат содержит много гидролитических ферментов лейкоцитов, то они будут «расплавлять» ткани и образовывать канал для выхода экссудата, что нашло отражение в лечении гнойного воспаления — «*ubi pus — ibi evacua*» (где гной, там очищай). Экссудат вызывает припухлость и боль в пораженной ткани и тем самым нарушение ее функции.

Защитная роль состоит в том, что экссудат — это прослойка, отодвигающая очаг повреждения от нормальных, здоровых тканей. Экссудат нарушает отток продуктов разрушения клеток, токсинов, медиаторов, метаболитов, распространение инфекционных возбудителей по кровеносным и лимфатическим сосудам, поскольку он участвует в образовании венозной гиперемии и стаза, блокирует лимфооттток. Он разводит и тем самым снижает концентрацию опасных веществ, содержит антитела, связывающие инфекционные и неинфекционные антигены.

11.5. ЭМИГРАЦИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В ОЧАГ ВОСПАЛЕНИЯ

В ходе воспаления развивается *эмиграция* — выход лейкоцитов из микрососудов в очаг воспаления. Главными сосудами являются посткапиллярные венулы 1-го порядка.

По закону И.И. Мечникова, первыми в течение 2 ч эмигрируют нейтрофильные лейкоциты (максимально накапливаются в ткани через 4–6 ч), вторыми — моноциты (через 16–24 ч начинают преобладать в инфильтрате), третьими — лимфоциты. Лейкоциты проходят во время эмиграции последовательно *три стадии*: I — маргинации, роллинга и адгезии к стенке сосуда (старое название стадии — краевое стояние); II — прохождения через стенку; III — блуждания в очаге воспаления.

Лейкоциты и в норме мигрируют из сосудов в ткани, где они осуществляют контроль за постоянством внутренней среды, но при повреждении этот выход становится массовым и именно в той области микроциркуляции, которая находится в поврежденной и прилегающей к ней зонам.

I стадия (*маргинации, роллинга и адгезии к стенке сосуда*). Развивается в течение 1–2 ч. Уже на стадиит артериальной гиперемии лейкоциты отбрасываются к стенкам сосудов, приближаясь к ним. Во время венозной гиперемии и престаза количество лейкоцитов в краевой плазматической зоне увеличивается, что получило название «маргинация». Этому явлению способствует замедление скорости кровотока: частицы с более легким удельным весом отклоняются от своего центрального положения и занимают периферическое. Некоторое значение придают и притяжению анионов лейкоцитов к катионам водорода (катафорез) и кальция. Однако главный механизм «*прилипания*» лейкоцитов к эндотелию заключается в появлении молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелии и лиганд-рецепторных взаимодействиях между ними. Появление молекул адгезии вызвано влиянием хемоаттрактантов, цитокинов, хемокинов и медиаторов воспаления.

К хемоаттрактантам относят:

- микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, например пептиды, содержащие N-формилметионин, липополисахариды;
- цитокины ООФ — ИЛ-1, ФНО-*α;*

- хемокины — пептиды с молекулярной массой 8–10 кДа, синтезирующиеся лейкоцитами, эндотелиоцитами, эпителиальными клетками, макрофагами под влиянием микробов, ИЛ-1, ИЛ-17, ФНО. Например, ИЛ-8, гранулоцитарный хемотаксический белок-2, лимфотактин (для лимфоцитов), эотаксин (для эозинофилов), макрофагальные воспалительные белки, моноцитарные хемоаттрактивные белки. Большинство из них объединено в две большие семьи: хемокины СС (β) и хемокины СХС (α);
- иммунные комплексы, особенно содержащие иммуноглобулины классов М и G;
- продукты разрушенных тканей (обеспечивают некротаксис) — ДНК, АТФ, АДФ, фибрин-пептид В, фибронектин, коллаген, тромбин и др.;
- медиаторы воспаления: компоненты комплемента — C_5a, C_5 des Arg, C_3a; компоненты кининовой системы — калликреин, каллидин; липидные медиаторы — фактор активации тромбоцитов, лейкотриен B_4, тромбоксан A_2; факторы хемотаксиса для нейтрофилов (ФХН-А) и эозинофилов (ФХЭ-А) из тучных клеток;
- фракталкин — экспрессирован на мембране эндотелиальных и эпителиальных клеток и служит в качестве молекулы адгезии, в частности, для моноцитов. Обеспечивает трансмиграцию моноцитов через эндотелий и является для них хемоаттрактантом;
- ИЛ-17. Стимулирует продукцию хемокинов и других цитокинов, способствующих эмиграции нейтрофилов в очаг воспаления. Хемокины выполняют две задачи: стимулируют адгезию (1) и трансмиграцию (2) лейкоцитов. Для этого у лейкоцитов есть рецепторы (10 различных видов), связанные с G-белками. После активации этих рецепторов происходит изменение в цитоскелете лейкоцита, он становится способным менять свою форму и передвигаться.

Под влиянием вышеперечисленных хемоаттрактантов и в условиях замедленного кровотока лейкоциты краевой зоны начинают останавливаться и прикрепляться к клеткам эндотелия. Сначала такое сцепление продолжается недолго, является слабым, клетки уносятся потоком крови или перекатываются по поверхности эндотелия (роллинг, качение); впервые отмечено Ю. Конгеймом в 1873 г.

В этой первоначальной непрочной связи участвуют *адгезивные молекулы* лейкоцитов — *селектины*. L-селектин, трансмембранный белок, имеющийся в норме на лейкоцитах, связывается с появившимся на активированном эндотелии лигандом (рецептором) гликолипидом Р-селектином, а затем и с более поздним Е-селектином. Активация лейкоцита повышает его сродство к лигандам. L-селектин легко сбрасывается с поверхности клетки (под влиянием ФНО-α цитоплазматическая часть селектина отсоединяется от удерживающего его кальмодулина), лейкоцит перекатывается по стенке сосуда (роллинг) и уносится током крови. При более долгом контакте с эндотелием на поверхности лейкоцита активируются интегрины. Для взаимодействия селектинов и интегринов с лигандами необходимы ионы кальция.

Интегрины, трансмембранные белки лейкоцитов, состоят из α- и β-цепей. При активации лейкоцита интегрины подвергаются конформации, их согнутая глобу-

лярная голова выпрямляется, α- и β-цепи расходятся, и центр связи становится доступным для взаимодействия с лигандом. При этом аффинность интегринов увеличивается, они собираются в фокус адгезии и связываются с эндотелиоцитами. Лигандами для интегринов являются белки, относящиеся к суперсемейству иммуноглобулинов: ICAM-1 (*intercellular adhesion molecules or immunoglobulin cluster associated molecules,* межклеточные адгезивные молекулы, CD54), и VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecules,* сосудистые клеточные адгезивные молекулы, CD106). Взаимодействие интегринов с лигандами на эндотелии обеспечивает прочную связь. Когда большое количество лейкоцитов прикрепляется к клеткам эндотелия, то сосуд изнутри принимает вид «булыжной мостовой». Внутриклеточные концы интегринов связаны с цитоскелетом лейкоцита. Под влиянием интегринов активируются белки цитоскелета (винкулин, талин, α-актинин, тропомиозин), лейкоцит, в частности нейтрофил или моноцит, прочно связывается с поверхностью эндотелия, распластывается, образует псевдоподии и мигрирует через межэндотелиальный контакт исключительно в посткапиллярных венулах.

II стадия (*эмиграции — прохождение через стенку сосуда*). Прямыми наблюдениями установлено, что от момента окончательной остановки лейкоцита у стенки сосуда до выхода его в окружающие ткани проходит около 4 мин.

III стадия — блуждание лейкоцита в очаге воспаления (скорость лейкоцита — приблизительно 20 мкм/мин) или положительный хемотаксис. Это направленное движение клеток по нарастающему градиенту концентрации распознаваемого ими вещества. Такими веществами при воспалении являются перечисленные выше хемоаттрактанты. Рецепторы лейкоцита определяют разницу концентрации в 0,1%. Большинство рецепторов перемещается на тот полюс, где более 20% рецепторов занято хемоаттрактантами. После активации рецепторов происходят увеличение количества внутриклеточного кальция, активация сократительных белков актина, миозина, кальмодулина, гельзолина, превращение на этом полюсе цитоплазмы в золь и (по одной из теорий) перетекание лейкоцита к переднему полюсу. Кроме того, образующиеся филоподии подтягивают заднюю часть лейкоцита вперед по направлению движения. Поскольку на мембрану продолжают действовать хемоаттрактанты, то все повторяется, лейкоцит постепенно перемещается, пусть и зигзагообразно, в сторону раздражителя. В этом ему помогают различные белки внеклеточного матрикса, за которые он цепляется интегринами.

Важно знать

Эмиграции лейкоцитов способствуют: 1 — замедление скорости кровотока; 2 — действие хемоаттрактантов; 3 — появление молекул адгезии.

При воспалении наблюдается активное участие трех видов лейкоцитов.

Нейтрофильные гранулоциты (*НГ*). Профессиональные фагоциты (микрофагоциты). Первыми выходят в очаг воспаления (сильнейшими хемоаттрактантами для них являются гноеродные кокки и продукты их жизнедеятельности). Имеют менее широкий ассортимент фагоцитируемых объектов, чем макрофаги. В очаге воспаления живут гораздо меньше, чем макрофаги. Содержат миелопероксидазу и есте-

ственные пептидные антибиотики — катионные белки и дефензины. НГ обладают мощным рецепторным репертуаром, обеспечивающим связь между собой и клетками иммунной системы, а также с клетками эндотелия, эпителия и других тканей. Индуцирующие стимулы активируют НГ и способствуют перемещению молекул из цитоплазматических гранул и везикул на цитоплазматическую мембрану, секреции большого спектра про- и противоспалительных иммунорегуляторных цитокинов, колониестимулирующих, ангиогенных и фиброгенных факторов, членов суперсемейства ФНО, хемокинов, регуляторных белков и т.д. Осуществляют киллинг и элиминацию фагоцитированных микроорганизмов как через внутриклеточную фагосомальную дегрануляцию, так и внеклеточную дегрануляцию при формировании нейтрофильных внеклеточных ловушек (*neutrophil extracellular traps*, NET).

Классификация субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов:

- регуляторные;
- супрессорные;
- провоспалительные — инициирующие воспалительную реакцию; с положительным микробицидным потенциалом; с негативным цитотоксическим потенциалом — «агрессивные»;
- противовоспалительные;
- противоопухолевые;
- проопухолевые;
- гибридные, сочетающие свойства НГ и дендритных клеток.

Макрофаги/моноциты. Профессиональные фагоциты (макрофагоциты). Являются долгоживущими клетками и могут многократно участвовать в воспалении. Способны к синтезу *de novo* медиаторов воспаления. Синтезируют цитокины ООФ, таким образом привлекая защитные силы организма для усиления борьбы в месте воспаления. Также синтезируют факторы комплемента, свертывания крови, плазминоген и предшественников кининов. Являются источниками факторов пролиферации, антиоксидантов и ингибиторов протеаз (например, антитрипсина). Способны презентировать антиген клеткам иммунной системы и тем самым подключать иммунный ответ к местной реакции на повреждение. Участвуют в хроническом воспалении. По CD-маркерам моноциты подразделяются на ряд субпопуляций. Моноциты субпопуляции $Gr1^+$ играют роль в защите от инфекций и заживлении ткани. Способны мигрировать в очаг воспаления. Активированные моноциты $Gr1^+$ обладают высокой фагоцитарной активностью, секретируют антимикробные факторы, цитокины, стимулируют пролиферацию Т-эффекторов. Для моноцитов $Gr1^-$ характерен синтез антивоспалительных цитокинов ИЛ-10, трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) (тромбоцитарный фактор роста), проангиогенных факторов.

Лимфоциты. Не способны к фагоцитозу. Синтезируют цитокины ООФ. Участвуют в иммунных реакциях. Синтезируют опсонины (IgG, IgM) и антитела, участвующие в воспалении. Синтезируют ИЛ-17, способствующий эмиграции нейтрофилов и усиливающий ими синтез противомикробных веществ. Осуществляют киллерную функцию по отношению к поврежденным клеткам. Единичные лимфоциты могут содержаться в транссудате и серозном экссудате. Клетки хронического воспаления.

Прогресс в раскрытии механизмов воспаления сделал более понятным патогенез некоторых хронических заболеваний. Например, наследственный дефицит миелопероксидазы снижает фагоцитарную активность и может приводить к микозам. Дефекты НАДФ-оксидазы и, следовательно, образование супероксида, проявляются развитием у детей хронического гранулематоза, синдрома Чедиака–Хигаши (иммунодефицит), для которого характерно персистирование бактерий в лейкоцитах из-за незавершенного фагоцитоза. Наследственные дефекты рецептора селектинов или β-цепи интегринов приводят к нарушению активации и эмиграции лейкоцитов в очаг повреждения. Развиваются бактериальные и грибковые поражения кожи и слизистых (ЖКТ, дыхательных и половых органов) на фоне лейкоцитоза (нет краевого стояния лейкоцитов и их эмиграции в ткань). Нарушение развития Т-хелперов 17 приводит к повышению чувствительности кожи к грибковой и бактериальной инфекции. Изучается роль в нарушениях образования инфламмасом и гиперпродукции ИЛ-1 в реакциях на кристаллы холестерина при атеросклерозе, накопление липидов и СЖК в жировой ткани — при метаболическом синдроме, накопление β-амилоида — при болезни Альцгеймера.

11.6. ФАГОЦИТОЗ

После того, как лейкоцит достигает раздражителя, начинается *фагоцитоз* (греч. *phagein*) — поглощение клеткой больших инородных частиц диаметром более 0,5 мкм. Напомним, что основная цель эмиграции нейтрофилов и моноцитов — фагоцитоз, который был открыт И.И. Мечниковым как общебиологическое явление в 1883 г.

В фагоцитозе различают несколько стадий.

I стадия фагоцитоза — приближение, или положительный хемотаксис.

II стадия — прилипание. На этой стадии главную роль играют опсонины (греч. ὀψόνω — приготовляю в пищу), которые содержатся в сыворотке крови и усиливают фагоцитоз. К ним относятся антитела — иммуноглобулины класса G и M (IgG, IgM), C_3-компонент комплемента, С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, коллектины и фиколины (маннозосвязывающие белки), лизоцим. Опсонины одним концом прикрепляются к объектам фагоцитоза, а к другому концу опсонинов прикрепляются лейкоциты, у которых для этого есть специальные рецепторы. Например, Fc-рецептор для IgG, рецепторы для C_3-компонент комплемента и ФНО-α, маннансвязывающий лектин и G-белок-связанные рецепторы. Лейкоциты, оснащенные этими рецепторами, являются *профессиональными фагоцитами* — микрофагами (нейтрофилы) и макрофагами (моноциты). Таким образом, благодаря опсонинам, лейкоцит, во-первых, узнает объект фагоцитоза и, во-вторых, крепко к нему прикрепляется через опсониновый «мостик».

III стадия фагоцитоза — погружение (после прилипания фагоцит активируется и образует фагосому). Псевдоподии лейкоцита вытягиваются, окружают инородный объект и смыкаются. Складка мембраны фагоцита образует пузырек с заключенным в нем объектом — фагосому. На ее образование затрачивается энергия гликолиза. В цитоплазме клетки фагосома сливается с лизосомами и специфическими гранулами, образуя фаголизосому. При этом часть содержимого фаголизо-

сомы — содержимое гранул и медиаторы — выделяется наружу в форме экзоцитоза. Это явление получило название «отрыжка при питании». Экзоцитоз может происходить и без фагоцитоза, например, если объект фагоцитоза очень большого размера. Поступление бактерицидного материала в окружающую среду, в экссудат, усиливает защитные свойства экссудата, и еще до фагоцитоза микробы подвергаются повреждающему воздействию.

В последние годы внимание ученых привлечено к сетчатым структурам, состоящим из ядерного хроматина и гранул антимикробных протеинов, названными нейтрофильными внеклеточными ловушками (*neutrophil extracellular traps,* NET). Они высвобождаются в результате особой формы клеточной смерти (*нетоза*) и служат для иммобилизации и деградации микробных патогенов, препятствуя их распространению. Формирование NET в кровеносных сосудах способствует быстрой (в течение минут) локальной реакции свертывания крови, предотвращающей гематогенную диссеминацию повреждающих факторов из очага воспаления.

IV стадия — деградация, или переваривание объекта (*заключительная*). Она состоит из двух процессов: обезвреживания микроорганизма и разрушения погибшего или значительно ослабленного микроба гидролазами лейкоцита.

В цитоплазме нейтрофила помимо обычных органелл содержатся гранулы (50–200), гликоген и липиды. Гранулы подразделяют на три типа: α, β и γ. В гранулах находятся гидролазы и бактерицидные вещества.

Бактерицидные вещества:

- Лизоцим (мураминидаза) — гидролизует мурамилглюкозамин мембраны грамположительных бактерий.
- Лактоферрин — связывает железо, в результате чего гемсодержащие бактерии теряют способность к размножению.
- Катионные белки — встраиваясь в мембрану бактериальной клетки, образуют в ней пору, через которую вытекает цитоплазма микроба. Активны против грамотрицательных и некоторых грамположительных бактерий. Начинают действовать уже в нейтральной среде, не дожидаясь ее закисления. К семейству катионных белков относятся и дефензины, активные в щелочной среде.
- Миелопероксидаза нейтрофилов способствует галогенизации белков бактерий и их гибели, так как превращает перекись водорода и ионы хлора (брома, йода) в гипохлорит-анион.
- Кателицидины. Семейство кателицидинов включает более 40 антимикробных катионных пептидов. У человека обнаружен только 1 вид в специфических гранулах нейтрофилов. Обладает прямым антимикробным действием, а также усиливает хемотаксис и синтез цитокинов

Помимо готовых бактерицидных веществ, фагоцит после активации и особенно после образования фагосомы начинает производить большое количество *активных кислородсодержащих радикалов*. При этом в лейкоците так сильно изменяется метаболизм, что его назвали *респираторным взрывом*. В спокойном состоянии основным способом получения энергии в лейкоците является анаэробный тип обмена веществ. Фагоцитоз сопровождается повышением потребления кислорода, увеличением аэробного и анаэробного метаболизма глюкозы, расщепления глю-

козы по гексозомонофосфатному пути, увеличению гликогенолиза и др. При образовании фагосомы на ее внутренней мембране находится часть НАДФ-оксидазной ферментной системы, которая полностью собирается в результате дополнения белками, сливающимися с фагосомой гранул и цитоплазматическим материалом. Происходит активация НАДФ-оксидазы, резко возрастает потребление лейкоцитом кислорода и превращение его НАДФ-оксидазой в супероксидный радикал O_2^-, что дает начало появлению большого количества и других активных форм кислорода, в их числе — перекиси водорода, синглетного кислорода, гидроксильных радикалов, пероксинитрита, оксийодидов и др. В результате повреждается мембрана бактерий, нарушается их размножение, и они успешно подвергаются действию *лизосомальных гидролаз лейкоцита*. Это нейтральные протеазы (коллагеназа, желатиназа, катепсины), кислые протеазы (разрушают гликопротеиды и протеогликаны), кислые дезрибонуклеазы, липазы, фосфолипазы, гликозидазы (разрушают гликозаминогликаны основного вещества соединительной ткани).

В фагоцитирующих лейкоцитах (фагосома — «мешок самоубийцы») происходит все большая и большая дегрануляция, вплоть до исчезновения гранул, образуется большое количество перерабатывающих вакуолей. Лейкоцит погибает, цитоплазма его становится водянистой, почти лишенной гликогена, ядро гомогенизируется и сморщивается. Такой лейкоцит называется *гнойным тельцем*. Продолжительность жизни гранулоцитов небольшая (в тканях — 2–4 дня), а в очаге воспаления она становится еще меньше. Остатки фагоцитов, поврежденные и некротизированные ткани и бактерии (последних при асептическом воспалении может и не быть), а также медиаторы, гидролазы, бактерицидные и цитотоксические факторы лейкоцитов формируют гной.

11.7. ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ОЧАГЕ ВОСПАЛЕНИЯ

Пролиферация (*proliferatio,* от лат. *proles* — потомство и *ferre* — создавать) при воспалении представляет собой местное размножение клеток, в котором принимают участие различные тканевые компоненты.

Пролиферативные процессы в ране начинаются вскоре после начала воспаления, но особенно активно они протекают после отторжения некротических масс и уничтожения болезнетворных агентов. В условиях воспаления поврежденные ткани и особенно клетки крови являются источниками гуморальных факторов, стимулирующих размножение тканей.

Практически важным является то обстоятельство, что чем более эффективно осуществляется очищение раны от поврежденных тканей, лейкоцитов и микроорганизмов, тем эффективней происходит пролиферация тканевых элементов с восстановлением структуры и функциональной целостности тканей. Очищение раны происходит благодаря фагоцитозу, главным образом за счет лейкоцитов и тканевых макрофагов, а также лизису и аутолизу поврежденных тканей. При этом важную роль играют ферменты микроорганизмов и собственные ферменты ткани, активность которых повышается за счет разрушения их ингибиторов.

Среди ферментов, осуществляющих деградацию тканей, основную роль играют протеиназы (коллагеназа, эластаза и др.), активность которых индуцируется цитокинами и простагландинами. Основным источником цитокинов являются фагоциты, однако их деятельность, направленная на уничтожение разрушенных тканей и микроорганизмов, приводит к устранению источников хемотаксинов. Таким образом, исчезает стимул для миграции лейкоцитов в зону воспаления, что характеризует завершающий этап развития воспаления, когда начинают преобладать пролиферативные процессы.

По сути пролиферация при остром воспалении на завершающих этапах его развития сходна с заживлением раны после повреждения ткани. В механизме восстановления строения и функции ткани в процессе важнейшую роль играет пролиферация фибробластов — основных клеток соединительной ткани.

Фибробласты синтезируют волокнистые структуры рыхлой соединительной ткани, а также аморфный компонент межклеточного вещества. Фибробласты не являются единственными клетками, которые способны образовывать коллаген, эластиновые волокна и аморфное межклеточное вещество. Например, коллаген, гликозаминогликаны и протеогликаны хряща и кости продуцируются хондробластами и остеобластами, которые родственны фибробластам. Гладкомышечные клетки могут образовывать эластические волокна. После того, как фибробласт оказывается окруженным межклеточным веществом (им синтезированным), он утрачивает способность к делению и превращается в фиброцит. Фибробласты образуются непосредственно из мезенхимальных клеток. Кроме того, в ране или в зоне воспаления фибробласты образуются вновь из клеток-предшественников костномозгового происхождения. Морфологически можно различать «старые» и «молодые» фибробласты. Старые фибробласты (или фиброциты) окружены коллагеновыми волокнами, образованными этими же фибробластами на более ранних стадиях их деятельности. У фиброцитов почти не видно цитоплазмы и об их наличии можно судить лишь по слабо окрашенным ядрам, которые имеют преимущественно овальную форму. Молодые фибробласты отличаются от фиброцитов большей базофилией цитоплазмы, которая окружает ядро. От тела клетки на значительное расстояние тянутся менее базофильные отростки. Кроме того, в ядре хорошо выражено ядрышко. Морфологические признаки молодого фибробласта свидетельствуют о том, что эти клетки способны делиться, а также продуцировать компоненты межклеточного вещества.

Фибробласты секретируют три основных продукта: проколлаген, гликозаминогликаны и проэластин, а также микрофибриллярный белок, который включается в эластиновые волокна. В условиях воспаления, когда образуется большое количество стимуляторов роста, происходит формирование фибробластов и капилляров, вероятно, из перицитов. Этот процесс наиболее активно происходит в глубине раны, где образуется наибольшее количество соединительнотканных структур, которые по мере роста выполняют дно щели, выстланной эпителием, поднимая его до уровня поверхности. Эпидермис в течение длительного времени остается тонким.

Источником пролиферации является мезенхимальные клетки стромы и паренхимы органов. Среди многочисленных гуморальных факторов, регулирующих об-

разование и секреторную функцию фибробластов, основную роль играют также макрофаги. Эти клетки при активации выделяют факторы — цитокины, стимулирующие пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, а также фактор, способствующий поступлению этих клеток в очаг воспаления. Макрофаги способствуют также пролиферации эндотелиальных, гладкомышечных клеток, что приводит к образованию сосудов — основного компонента грануляционной ткани. Угнетение или усиление функции макрофагов многочисленными нейрогуморальными механизмами меняют течение острого гнойного воспаления.

Кооперативное взаимодействие макрофагов с лимфоцитами запускает другой более отдаленный по времени механизм специфической защиты — иммунологический. Макрофаги могут выделять не только активаторы, но и ингибиторы пролиферации и функциональной активности клеток. Помимо макрофагов факторы роста выделяются тромбоцитами (тромбоцитарный фактор роста с молекулярной массой 30 тыс. D). Различные гормоны — инсулин, соматотропин, глюкагон и др., по-видимому, опосредуют свое влияние на фибробласты через макрофагальные и тромбоцитарные факторы роста.

Пролиферация клеток при воспалении является важнейшей составной частью регенерации тканей — процесса, который имеет особенности течения в зависимости от вида тканей, объема повреждения, реактивности организма, генетических и других иммунобиологических характеристик организма.

11.8. МЕХАНИЗМЫ ЗАТЯЖНОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Как было показано ранее, острое воспаление развивается главным образом с участием полиморфно-ядерных лейкоцитов, которые являются основными эффекторами этого патологического процесса. Воспаление может протекать более или менее остро, а также принимать затяжное течение со склонностью к распространению, так называемое *первично-хроническое* персистирующее воспаление. Такое воспаление характерно для голодания, авитаминозов, эндокринных расстройств, иммунодефицитных состояний, многократных стрессов, старения и др. В этих ситуациях в первую очередь нарушаются различные функции клеток, главным образом полиморфноядерных лейкоцитов, что проявляется в снижении их адгезивных свойств, замедлении миграции в очаг воспаления вследствие рефрактерности к хемотаксинам, недостаточности микробицидных функций. Снижается также способность полиморфно-ядерных лейкоцитов вырабатывать факторы резистентности, так называемые «дефензины».

Затяжному течению острого воспаления способствует также недостаточность макрофагов, которые мигрируют в очаг воспаления вслед за лейкоцитами. В результате развивается *вторичное хроническое воспаление* — результат неадекватности механизмов острого воспаления. Для борьбы с повреждающим агентом макрофаги выделяют активные формы кислорода, лизосомальные ферменты, цитокины, подключают иммунную систему, выступая антигенпрезентирующими клетками. При этом макрофаги могут вызывать разрушение собственных тканей, что поддерживает дальнейшее развитие воспаления. Условием хронического воспаления в ряде случаев является длительное существование повреждающего агента. Этим

агентом может быть микроорганизм, приспособленный к персистенции в тканях (микобактерии туберкулеза и др.), неметаболизируемое вещество (кристаллы кремния, бериллия, кусочки костной ткани), аутоантигены (при аутоиммунных заболеваниях антигенами становятся ткани сердца, почек, суставов и т.д.). Тогда возможно только отграничение места повреждения, в результате происходит мононуклеарная (моноцитами/макрофагами и лимфоцитами) инфильтрация пораженных тканей, образуется мононуклеарный инфильтрат. Макрофаги пролиферируют, превращаются в эпителиоидные клетки и гигантские многоядерные клетки. На периферии располагаются лимфоциты. Формируются гранулемы — главный морфологический признак хронического воспаления. Выделяемые активированными макрофагами и лимфоцитами цитокины поддерживают приток новых мононуклеаров в очаг воспаления и хронизацию процесса.

Нарушения в деятельности иммунной системы также способствуют хронизации воспаления ввиду снижения образования иммуноглобулинов, оказывающих опсонизирующее действие на микроорганизмы. Недостаточность в системе иммунитета может сопровождаться снижением выделения лимфоцитами лимфокинов, способствующих миграции и проявлению фагоцитарной активности лейкоцитов.

Типичным случаем хронизации острого воспаления является длительное или часто возникающее стрессорное состояние, при котором происходит гиперпродукция катехоламинов, вызывающих блокаду образования реактивных метаболитов кислорода через α_1- и α_2-рецепторы лейкоцитов и макрофагов. Как известно, метаболиты кислорода, такие как супероксид-анион, синглетный кислород и пероксид водорода, ответственны за микроцидный эффект в фагоците. Восстановление функции фагоцитов после окончания стрессорного воздействия происходит под влиянием соматотропного гормона (СТГ) и пролактина. Кроме воздействия на фагоциты, стресс способствует также снижению функции естественных киллерных клеток, что потенциирует опухолевую трансформацию клеток в очаге воспаления, т.е. увеличивает риск опухолевого роста.

В результате длительного и интенсивного стресса мобилизуются не только адаптивные гормоны, но и вещества стресс-лимитирующей системы, к которым относятся опиоидные пептиды. На лейкоцитах и макрофагах имеются рецепторы к этим пептидам, воздействия на которые приводят к изменениям функций лейкоцитов и к их участию в развитии воспаления. На Т-лимфоцитах (CD4 и CD8) также есть рецепторы для опиоидов.

Таким образом, патогенетическую основу вяло и монотонно протекающего воспаления составляет гипергия клеток-эффекторов, главным образом лейкоцитов.

11.9. ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ (МОНОНУКЛЕАРНОЕ, ПЕРВИЧНО ХРОНИЧЕСКОЕ)

В очаге воспаления с самого начала его возникновения могут скапливаться не нейтрофилы, а моноциты, тканевые макрофаги, лимфоциты и их производные. Скопление мононуклеарных клеток в воспалительной ткани получило название мононуклеарного инфильтрата, или гранулемы. Образование гранулемы служит предпосылкой к первично хроническому течению воспаления.

В отличие от острого воспаления, хроническое воспаление начинается не с нарушений микроциркуляции и каскада последующих событий в сосудистом русле, а с накопления активированных, или раздраженных, макрофагов в каком-либо участке тела. Чаще это случается во внутренних органах, где и в норме присутствует много макрофагов. К таким органам относятся печень, легкие, головной мозг, селезенка, кишечник. Некоторые микробы поглощаются макрофагами, но оказавшись в фагосоме, не погибают, а более того, могут даже размножаться внутри клетки. В таком случае макрофаги активируются и непрерывно секретируют медиаторы воспаления, которые можно подразделить на пять групп:

1. Гидролитические ферменты: лизосомальные гидролазы, нейтральные протеазы.
2. Медиаторы, образуемые из липидов: простагландины, лейкотриены, фактор, активирующий тромбоциты.
3. Факторы, влияющие на свертываемость крови: тромбопластин (прокоагулянт), активатор плазминогена (антикоагулянт).
4. Микробицидные факторы: супероксид-радикал, перекись водорода.
5. Компоненты комплемента альтернативного каскада: C_4, C_2, C_3, C_5.

К возбудителям, паразитирующим в макрофагах, относятся микобактерии туберкулеза, проказы, возбудители листериоза, токсоплазмоза, лейшманиоза, бруцеллеза и других хронически протекающих инфекционно-воспалительных заболеваний. Макрофаги могут переходить в активное состояние не только под действием микробов, которые в них паразитируют, но и под влиянием лимфокинов — продуктов сенсибилизированных лимфоцитов из очага воспаления (от греч. *kineo* — приводить в движение).

Как только в ткани накапливается необходимое число активированных макрофагов, возникают условия для дальнейшего увеличения территории для мононуклеарной инфильтрации. Это связано с тем, что активированные макрофаги выделяют хемоаттрактанты, привлекающие в очаг новые клетки. Это лейкотриены C_4 и D_4, простагландины группы Е. В то же время активированный макрофаг выделяет вещества, из которых в последующем образуются хемоаттрактанты. К ним относятся С2-, С4-, С5-, С6-фракции комплемента, которые затем активируются в молекулы C_3а, C_3в, C_5а, с высокой биологической активностью. В этом превращении важную роль играют протеолитические ферменты, секретируемые теми же макрофагами.

Макрофаги не только формируют градиент концентрации хемоаттрактантов, но и повышают проницаемость микрососудов. В этом плане особенно активны такие секреты макрофагов, как лейкотриены, фактор агрегации тромбоцитов, супероксид-радикал, коллагеназа, активатор плазминогена и другие протеазы. Они либо разрыхляют (повышают проницаемость) мембраны микрососудов, либо вызывают сокращение эндотелиоцитов и обнажение межэндотелиальных щелей, или оказывают то и другое действие.

В результате ускоряется выход лейкоцитов (прежде всего моноцитов и лимфоцитов) из крови в ткань, где они присоединяются к другим клеткам мононуклеарного инфильтрата. Лимфоциты приходят в инфильтрат не только с кровью, но и с лимфой.

Моноциты в инфильтратах выделяют фибронектин. Благодаря этому белку они прочно связываются с соединительной тканью, «становятся на якорь», дифференцируются в зрелые макрофаги и приступают к активному фагоцитозу.

В реальных условиях макрофаги работают не в изоляции, а в комплексе с другими типами клеток, тоже входящих в состав гранулемы. Хорошо изучена функциональная кооперация между макрофагами и лимфоцитами, необходимая для иммунного ответа. Макрофаги поглощают и перерабатывают антигены в своих фаголизосомах. В модифицированном виде эти антигенные детерминанты вновь «всплывают» на цитоплазменную мембрану макрофага. Здесь они вступают в комплексную связь с Ia-молекулами. Последние представляют собой белки, синтез которых находится под контролем генов, детерминирующих силу иммунного ответа. Только в таком сочетании с Ia-молекулой антиген распознается лимфоцитом, в мембране которого для этих целей имеются специальные участки, или «сайты» (от англ. *site* — место). Взаимодействия между макрофагом и лимфоцитом, лежащие в основе иммунного ответа, можно назвать *антигензависимыми*. Они разыгрываются не только в лимфоидных органах, но и в самой гранулеме. Лучше всего эти взаимодействия прослеживаются при инфекционном воспалении, которое протекает с явлениями аллергии замедленного типа.

Кооперация макрофагов с лимфоцитами может осуществляться независимо от иммунного ответа. Этот канал связи можно обозначить как *антигеннезависимый*. При этом активированные макрофаги выделяют цитокины (ИЛ-1α и ИЛ-1β), усиливающие рост лимфоцитов и повышающие их активность; а лимфоциты выделяют лимфокины, активирующие макрофаги. К ним относятся *лимфокины:* а) тормозящие миграцию макрофагов; б) усиливающие слияние макрофагов друг с другом и образование гигантских многоядерных клеток; в) повышающие микробицидный потенциал макрофагов.

Хроническое мононуклеарное воспаление, в отличие от острого воспаления, не может закончиться быстро и по следующим причинам.

Во-первых, макрофаги в очаге воспаления имеют продолжительный жизненный цикл, они персистируют в гранулеме в течение нескольких недель и даже месяцев. Особенно медленно обмениваются макрофаги в «застарелых» гранулемах.

Во-вторых, гранулема — это не застывшее образование. В нее постоянным потоком с кровью следуют все новые и новые моноциты, и размеры гранулемы увеличиваются. Активированные макрофаги в гранулеме вырабатывают гемопоэтины, которые стимулируют образование моноцитов в костном мозге. И до тех пор, пока поддерживается секреция этих гемопоэтинов, приток клеток в инфильтрат будет нарастать.

В-третьих, в очагах хронического воспаления сохраняется источник антигенной стимуляции, поскольку микробы персистируют в макрофагах. Отсюда макрофаги постоянно стимулируются продуктами сенсибилизированных лимфоцитов и секретируют медиаторы воспаления.

В-четвертых, активированные макрофаги выделяют много H_2O_2, O^{2-} и повреждают другие клетки в зоне воспаления.

В макрофагах, кроме того, имеется антиоксидантная система аварийной нейтрализации биоокислителей, которые необходимы для санации очага воспаления. В эту систему входят ферменты каталаза, глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза. Нарушения в системе антиоксидантной защиты в макрофагах поддерживают хроническое воспаление.

Хроническое воспаление периодически обостряется, когда в очаг приходят нейтрофилы и свежие макрофаги с высоким флогогенным действием. В гранулеме может идти деструкция соединительной ткани. В ответ на это происходит разрастание новых волокнистых структур, что может завершиться склерозом с частичным или полным выключением специализированных функций органа. Именно это приходится наблюдать при циррозах печени после вирусного гепатита, при хронических пневмониях, гломерулонефритах и воспалительных процессах другой локализации.

11.10. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ

На протяжении веков было много различных точек зрения на воспаление как патологический процесс. Однако только в прошлом веке Р. Вирхов впервые сформулировал теорию воспаления. Сущность этой теории сводилась к тому, что под влиянием болезнетворного фактора происходит пролиферация клеток соединительной ткани, накопление в них питательного материала, увеличение клеток в объеме, деление и образование большого числа молодых недифференцированных клеток. Поэтому теория Вирхова названа нутритивной («питательной»). Клетки, согласно теории Вирхова, «гибнут от переедания». По мнению Р. Вирхова, все клетки при воспалении имеют местное происхождение; он не признавал клеток-пришельцев и считал, что сосудистая реакция имеет второстепенное значение, так как этот патологический процесс может протекать и в бессосудистой среде, а сосудистая система только доставляет питательный материал. Вирхов не признавал защитно-приспособительной роли воспалительного процесса. В 1867 г. Ю. Конгейм, ученик Вирхова, опубликовал свои опыты, проведенные на брыжейке лягушки. Этот общеизвестный опыт Конгейма, благодаря точности методики и доступности, привлек большое внимание. В изучении патогенеза воспаления главным моментом стала сосудистая реакция, без которой, по теории Конгейма, нет воспаления. Однако эта теория хорошо объясняла явления со стороны сосудов, но весь воспалительный комплекс оставляла без достаточного внимания, поэтому вызвала целый ряд возражений.

И.И. Мечников в лекциях по сравнительной патологии привел данные о сути воспаления с точки зрения сравнительной патологии. Он исследовал воспаление на различных этапах животного мира, начиная с простейших. Так, если амебу заразить микросферой, то она либо погибает, либо ее переварит или отторгнет с частью цитоплазмы. Иначе говоря, в одноклеточном организме питание совмещено с защитой. У многоклеточных, например, двуслойных животных (гидры), состоящих из производных экто- и эндодермы, в ответ на раздражение действуют клетки эндодермального слоя. При этом, также как у одноклеточных, функции питания и защиты в этих клетках совмещены. У трехслойных организмов (губки) наибольшая роль в воспалительной реакции принадлежит среднему — мезодермальному —

слою, который содержит амебовидные клетки, сходные с лейкоцитами, способными к фагоцитозу и обладающими хемотаксисом. При введении в толщу колокола медузы инородного тела на другой день возникает белое пятно около места повреждения, состоящее из амебовидных клеток мезодермального происхождения. Эти клетки мигрируют к месту повреждения через всю толщу массы животного, несмотря на то, что у медузы нет кровеносных сосудов.

У низших червей имеется незамкнутая кровеносная система, и она не реагирует на воспаление, а подвижные клетки — фагоциты, которые, так же как у медузы, мезодермального происхождения — скапливаются в фокусе воспаления. У высших червей существует замкнутая кровеносная система, но и она не реагирует на воспаление, которое протекает по тому же типу, как и у низших червей.

Следующая ступень эволюционного развития животного мира — рыбы. Они имеют хорошо развитую замкнутую кровеносную систему, которая реагирует на воспаление так же, как у всех позвоночных, включая амфибий.

Сосудистая реакция при воспалении в онтогенезе повторяет сосудистую реакцию в филогенезе. Например, у 10–15-дневного зародыша аксолотля в плавнике отсутствуют сосуды, и на воспаление реагируют звездчатые клетки мезодермального слоя, которые являются фагоцитами. Затем, когда в плавнике прорастают кровеносные сосуды, они вначале не реагируют на раздражитель, как у червей, и лишь незадолго до рождения аксолотля формируется сосудистая реакция.

Суть воспалительного процесса состоит в фагоцитарной реакции живого организма, которая проявляется вне зависимости и наличия у него кровеносной системы. Все остальные реакции, в том числе реакция сосудистой системы, направлены на увеличение и облегчение притока фагоцитов к поврежденной зоне. В отличие от Мечникова Вирхов и Конгейм видели суть воспалительной реакции в отдельных явлениях. Через 20 лет после Мечникова, в 1923 г., Шаде предложил физико-химическую трактовку воспаления. Он показал, что в начале развития воспаления под действием патогенного агента происходит значительное повышение тканевого обмена («пожар обмена»), увеличение концентрации H^+ и осмотического давления. В этой теории также делается акцент на отдельных сторонах этого процесса.

Согласно современному учению, воспаление является патологическим процессом, в котором имеются элементы как повреждений, так и защиты. Развиваясь филогенетически как приспособительно-защитная реакция, оно сохраняет эти свойства в целостном организме. Защитная реакцией при воспалении — это фагоцитоз, а также активация ретикуло-эндотелиальной системы, в частности, плазматических клеток, которые являются продуцентами антител. Блокирование кровеносных и лимфатических путей также имеет защитное значение, так как из очага воспаления ограничивается всасывание токсинов и продуктов распада тканей. Большое значение имеет возникновение демаркации воспаления на границе с омертвевшими тканями. Это приводит либо к изоляции омертвевшего очага с помощью грануляционной ткани, либо к отторжению его от живой части органа. Защитное значение имеют некоторые биохимические сдвиги как в самом воспалительном очаге, так и в целостном организме.

Однако воспаление, являясь филогенетически защитно-приспособительной реакцией, включает и элементы повреждения, наносящие ущерб организму. При-

чем то, что должно иметь защитный характер, может приобрести и противоположное, вредное значение. Например, экссудация, с одной стороны, приводит к ускорению завершения воспалительного процесса, так как с экссудатом к очагу повреждения подходят лейкоциты, ферменты, но, с другой стороны, этот экссудат может распространиться и на другие ткани и вызвать там развитие воспалительного процесса. При гиперергии, т.е. чрезмерной реакции тканей на болезнетворный фактор, может развиться некроз значительной территории органа, что приведет к состоянию, несовместимому с деятельностью этого органа, системы и организма в целом.

11.11. ПРИНЦИПЫ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Принципы противовоспалительной терапии:

1. Уменьшение боли при помощи различных методов аналгезии (см. *т. 2, главу 25*).
2. Лечение инфекции соответствующими препаратами (антибактериальными, антивирусными, бактерицидными).
3. Подавление воспалительных реакций при помощи различных методов физиотерапии.
4. Хирургическое удаление очага воспаления или воспаленного и сильно поврежденного органа (аппендэктомия при аппендиците, холецистэктомия при холецистите).
5. Подавление воспалительных реакций фармакологическими методами. Применяемые лекарства уменьшают образование медиаторов воспаления, снижают активность фагоцитов и, таким образом, ограничивают разрушительный компонент воспаления. При этом уменьшаются все признаки воспаления — боль, краснота, припухлость и нарушение функции. Наиболее часто для этих целей используют нестероидные (НПВС), а также стероидные противовоспалительные средства.

Механизм действия НПВС основан на блокаде циклооксигеназы-1 или циклооксигеназы-2 и уменьшении синтеза таких медиаторов воспаления, как простагландины. К стероидным противовоспалительным средствам относятся глюкокортикоиды. Под их влиянием в клетках (лейкоцитах, эндотелиоцитах, эпителиальных, тучных и др.) синтезируется липокортин-1. Он взаимодействует с фосфолипидами мембран и предотвращает высвобождение из них под действием фосфолипазы А2 арахидоновой кислоты, следовательно, уменьшается образование не только простагландинов, но и лейкотриенов и тромбоксанов. Глюкокортикоиды дополнительно ингибируют активность фосфолипазы А2 (уменьшается образование также фактора активации тромбоцитов) и циклооксигеназы-2, ингибируют активность транскрипционного фактора NF-κB, образование цитокинов (ЦК) ООФ. В настоящее время исследуется противовоспалительное действие глюкокортикоид-индуцируемого белка аннексина-1, подавляющего адгезию нейтрофилов к эндотелию.

Резюме

Общее понятие, причины воспаления

Воспаление — выработанный в ходе эволюции типовой патологический процесс, развивающийся в ответ на повреждение и характеризующийся явлениями альтерации, расстройством микроциркуляции и пролиферации, направленными на локализацию и уничтожение повреждающего агента и восстановление поврежденных тканей.

Патогенез острого воспаления и его симптомов

В процессе воспаления в тканях последовательно развиваются альтерация, экссудация и пролиферация.

Альтерация — раздражение и повреждение тканей, нарушение в них обмена веществ, вызывающее структурные и функциональные изменения в поврежденных тканях.

Различают первичную и вторичную альтерацию.

Сосудистые реакции, характерные для острого воспаления: кратковременный (преходящий) спазм микрососудов, расширение микроциркуляторных сосудов и ускорение кровотока (артериальная гиперемия), дальнейшее расширение сосудов и замедление кровотока (венозная гиперемия), остановка кровотока (стаз).

Медиаторы воспаления и **Основные эффекты медиаторов воспаления**

В патогенезе воспаления большая роль принадлежит медиаторам воспаления: преформированным, вновь образуемым.

Экссудация — выход жидкой части крови из сосудов в очаг воспаления.

Факторы, определяющие механизмы экссудации: повышение проницаемости стенки сосудов, повышение онкотического и осмотического давления в очаге воспаления, повышение гидростатического давления в сосудах очага воспаления, нарушение лимфатического оттока в очаге воспаления.

Эмиграция лейкоцитов периферической крови в очаг воспаления

В ходе воспаления развивается эмиграция — выход лейкоцитов из микрососудов в очаг воспаления для очищения и последующей репарации поврежденной ткани.

Пролиферативные процессы в очаге воспаления

Пролиферация при воспалении представляет собой местное размножение клеток, в котором принимают участие различные тканевые компоненты.

Вопросы и задачи для повторения

Общее понятие, причины воспаления

1. Воспаление: определение, цели воспаления в поврежденном организме.
2. Ткани и органы — главные участники воспаления.
3. Классические внешние признаки воспаления.
4. Причины воспаления. Роль PAMP и DAMP в инициации воспаления.

Патогенез острого воспаления и его симптомов

1. Сосудистые реакции микроваскуляторной системы при воспалении. Механизмы их развития и значение для патогенеза воспаления.
2. Медиаторы воспаления, классификация.
3. Механизмы образования основных медиаторов воспаления.
4. Характеристика основных медиаторов воспаления.

Основные эффекты медиаторов воспаления

1. Роль медиаторов в патогенезе воспаления.
2. Определение понятия «экссудация», «экссудат».
3. Характеристика основных видов воспалительных экссудатов. Отличие от трансудата.
4. Факторы экссудации при воспалении. Механизмы их формирования.
5. Положительная и отрицательная роль экссудата для очага воспаления и организма.

Эмиграция лейкоцитов периферической крови в очаг воспаления

1. Определение понятия «эмиграция». Закон Мечникова. Стадии эмиграции.
2. Механизмы эмиграции. Роль сосудистых реакций, хемоаттрактантов и молекул адгезии. Характеристика основных хемоаттрактантов и молекул адгезии.

Фагоцитоз

1. Фагоцитоз. Стадии. Механизмы деградации поглощенного объекта.

Хроническое (мононуклеарное, первично хроническое) воспаление

1. Хроническое воспаление. Причины. Характеристика.

Задача 1

Больная Л. обратилась к врачу с жалобами на острую, порой «дергающую» боль в указательном пальце правой руки. Симптомы появились на второй день после того, как больная сама делала маникюр и поранила кожу около ногтя. При осмотре: палец опухший, особенно около ногтя, красный, горячий на ощупь. Больная жалуется, что его трудно согнуть.

1. Какой типовой патологический процесс развился у пациентки?
2. Какие признаки являются классическими для этого процесса?
3. Укажите местные алгезирующие факторы и объясните их появление.

Задача 2

У больного В. с диагнозом «туберкулез легких» при биопсии в ткани легкого обнаружены очаги казеозного некроза, окруженные макрофагами, лимфоцитами, эпителиоидными клетками, многоядерными клетками Пирогова–Лангерганса.

У больного Д. с диагнозом «долевая бронхопневмония», вызванная пневмококком, в альвеолах пораженного легкого обнаружен экссудат, содержащий нейтрофилы, единичные эритроциты и фибрин.

1. Назовите, какой вид воспаления в легких развился у больных В. и Д. Обоснуйте ваш ответ.
2. Какова причина данного вида воспаления у больного Д.? Какие еще причины данного вида воспаления вы знаете?
3. Какой экссудат образовался в легких у больного Д., каков механизм его образования?

Ответ острой фазы. Лихорадка

12

12.1. Медиаторы ответа острой фазы 286
12.2. Механизмы развития ответа острой фазы 288
12.3. Механизм развития лихорадки при ответе острой фазы 289
12.4. Влияние ответа острой фазы на белковый состав крови, гемостаз. Развитие нейтрофилии 294
12.5. Механизмы резорбции кости и хряща, развития кахексии и стрессовой реакции. Функция фибробластов при ответе острой фазы 295
12.6. Роль медиаторов ответа острой фазы в развитии септического или эндотоксического шока, в защите от опухоли и ионизирующего излучения 297
Вопросы и задачи для повторения 299

Любое повреждение, сопровождающееся заметными нарушениями гемостаза, вызывает наряду с местной воспалительной реакцией ряд сложных системных реакций, обусловленных активацией защитных и регуляторных систем организма. Эти реакции называют ответом острой фазы (ООФ).

Впервые термин в 1941 г. ввел О.Т. Эвери (O.T. Avery) для обозначения изменений в сыворотке крови, состояния метаболизма и функций различных органов, систем и всего организма, перенесшего воздействие различных стрессорных факторов.

Ответ острой фазы — это общая реакция организма на повреждение, опосредованная синтезом цитокинов (медиаторов ответа острой фазы) и направленная на элиминацию патогена и уменьшение последствий альтерации.

Ответ острой фазы влияет на функционирование практически всех систем организма, с одной стороны, повышая резистентность организма к действию повреждающих факторов внешней среды, а с другой стороны, он может стать причиной развития нарушений функционирования различных органов и организма в целом, особенно при длительном течении.

Наиболее характерные проявления ООФ:

- развитие лихорадки;
- развитие вялости, сонливости, снижения работоспособности;
- синтез белков острой фазы в печени;
- активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы;
- развитие нейтрофилии;
- активация макрофагов и нейтрофилов;
- усиление пролиферации и дифференцирования фибробластов и, как следствие, активация заживления ран;

- активация клеток иммунной системы;
- снижение массы тела.

На сегодняшний день доказано, что развитие ООФ, как и развитие воспаления, связано с образованием медиаторов. Роль медиаторов ООФ играют цитокины, выделяемые при повреждении, в первую очередь монокины и лимфокины (цитокины, выделяемые макрофагами и лимфоцитами).

В развитии ООФ принимает участие большое количество цитокинов, которые вовлекаются в процесс по механизму каскадной реакции, т.е. один цитокин способен запускать синтез нескольких других цитокинов. Однако только три цитокина способны при введении в организм вызывать большинство эффектов ответа острой фазы: ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-*α*.

Важно знать

Основными медиаторами ООФ являются ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-*α*.

12.1. МЕДИАТОРЫ ОТВЕТА ОСТРОЙ ФАЗЫ

Интерлейкин-1 (ИЛ-1) синтезируется в организме различными клетками макрофагального и лимфоидного ряда, фибробластами, эндотелиоцитами, нейтрофилами и рядом других клеток. Основной источник ИЛ-1 в организме — макрофаги и эндотелиоциты.

Покоящиеся клетки не продуцируют ИЛ-1. Выделение синтезированного ИЛ-1 начинается через 2–4 ч после стимуляции и достигает максимума через 1–2 сут.

В качестве индуктора синтеза ИЛ-1 и других медиаторов ООФ могут выступать:

- компоненты бактериальной стенки (липополисахариды, пептидогликаны, белок А и др.);
- стимуляторы фагоцитоза;
- антиген и иммунные комплексы;
- физические факторы (УФ-облучение, термические факторы).

Концентрация ИЛ-1 в крови у больных с инфекционным процессом коррелирует с подъемом температуры тела.

Следует отметить, что целый ряд биологических эффектов ИЛ-1 (и других медиаторов ООФ) связан с его способностью стимулировать синтез простангландина E_2 в тканях. В частности, через синтез простангландина E_2 реализуются механизмы лихорадки, снижения массы тела, повреждение хрящевой и костной ткани и ряд других (*табл. 12.1*). Под влиянием ИЛ-1 синтез простангландина E_2 в фибробластах увеличивается в 20 раз. Подавление синтеза простангландина E_2 блокаторами фермента циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота, индометацин и т.п.) отменяет ряд эффектов ООФ.

Фактор некроза опухоли (ФНО). Этот фактор первоначально был открыт как вещество, обладающее способностью вызывать некроз опухолевого узла *in vivo* и лизис опухолевых клеток *in vitro*. Фибробласты выделяют ФНО-*α*. При исследовании выделяемого цитотоксическими лимфоцитами медиатора лимфотоксина была показана его гомология с ФНО, что позволило присвоить ему наименование

Табл. 12.1. Основные биологические эффекты ИЛ-1

Объект воздействия	Биологический эффект
Иммунная система	Активизирует синтез различных фракций ИЛ-2 и других лимфокинов. Вызывает раннюю активацию Т-лимфоцитов. Стимулирует естественные киллеры. Усиливает активность В-лимфоцитов и образование различных иммуноглобулинов
Фагоциты	Усиливает процесс фагоцитоза (повышая количество и активность фагоцитов). Повышает экзоцитоз активированных фагоцитов и образование активных форм кислорода. Увеличивает образование и высвобождение лейкоцитами коллагеназ, повышающих способность этих клеток проходить через базальную мембрану капилляров на пути их следования к объектам фагоцитоза
ЦНС	Индуцирует развитие лихорадки. Усиливает синтез эндорфинов структурами ЦНС и либеринов гипоталамусом. Вызывает аналгезию, сонливость и пролонгирует сон
Печень	Стимулирует гепатоциты, приводя к возрастанию образования белков острой фазы
Эндокринная система	Повышает образование АКТГ и СТГ гипофизом. Стимулируя синтез глюкокортикоидов (через АКТГ) и катехоламинов, способствует развитию и пролонгированию стрессорной реакции, обеспечивая формирование стадий тревоги и резистентности. Повышая синтез этих контринсулярных гормонов, приводит к развитию гипергликемии
Костный мозг	Способствует выходу из костного мозга нейтрофилов и развитию нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево
Соединительная ткань	Усиливает пролиферацию фибробластов, повышая их активность, в том числе увеличивая синтез в них коллагена. Ускоряет образование и рост микрососудов в зонах повреждения, а также замещение дефектов тканей, вызванных как первичной, так и вторичной альтерацией (т.е. стимулирует процессы репаративной регенерации)
Система гемостаза	Повышает адгезию и агрегацию тромбоцитов, стимулирует процесс свертывания крови

ФНО-*β*. Таким образом, исторически сложившееся название не отражает спектр биологического действия этого цитокина.

Основным источником ФНО в организме служат макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, натуральные киллеры. Следует подчеркнуть, что продукция ФНО, как и других медиаторов ООФ, начинается только под действием индукторов. Биологические эффекты ФНО близки к действию ИЛ-1, хотя и не идентичны. ФНО в большей степени отвечает за вторичную альтерацию при ООФ; в частности, он в большей степени индуцирует снижение массы тела, активно индуцирует апоп-

Табл. 12.2. Влияние интерлейкина-6 на различные органы и системы организма

Объект воздействия	Биологический эффект
Кровь	Пролиферация полипотентных кроветворных клеток-предшественников
Иммунная система	Дифференцировка и созревание В-лимфоцитов (фактор-2, стимулирующий В-лимфоциты). Выработка иммуноглобулинов В-лимфоцитами. Пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов
Печень	Стимуляция гепатоцитов. Индукция генов различных белков острой фазы (С-реактивный белок, гаптоглобин, фибриноген)
Сердце	Гипертрофия миокарда
Эндокринная система	Стимуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Стимуляция секреции АДГ. Стимуляция секреции СТГ
Система терморегуляции	Стимуляция термогенеза (эндогенный пироген). Остеопороз

тоз в различных тканях организма. В то же время ФНО значительно слабее влияет на синтез белков острой фазы в печени.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) представляет собой типичный индуцибельный белок и может секретироваться не только клетками иммунной системы и вспомогательными клетками, обладающими иммунной функцией (моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, эндотелиоцитами, астроцитами и клетками микроглии), но также многими клетками, не имеющие прямого отношения к иммунной системе (остеобластами, клетками стромы костного мозга, кератиноцитами, синовиальными клетками, хондроцитами и другими клетками).

Наиболее выраженные биологические эффекты ИЛ-6 по сравнению с ИЛ-1 и ФНО-α — синтез белков острой фазы в печени и активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Основные эффекты ИЛ-6 представлены в *табл. 12.2*.

12.2. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОТВЕТА ОСТРОЙ ФАЗЫ

Повышение резистентности организма к инфекционным агентам. Существуют прямые доказательства, что ИЛ-1 и ФНО, введенные животным по профилактической схеме, вызывают защитный эффект от летальных доз бактерий. Так, введение ФНО мышам за 2 ч до заражения летальной дозой *K. pneumoniae* снижает летальность в 2 раза. При сочетанном применении ИЛ-1 и ФНО по той же схеме удается уменьшить летальность при заражении патогенным штаммом *E. coli* в 20 раз. Если же эти медиаторы ООФ вводили в течение 4 дней до заражения *S. aureus*, то летальность снижалась в 200 раз. Поскольку ни ИЛ-1, ни ФНО не обладают антибактериальной активностью, их эффект связан с действием на различные системы организма.

Усиление экспрессии толл-подобных рецепторов (*toll-like receptors, TLR*) — важнейший механизм действия медиаторов ответа острой фазы.

Толл-рецепторы рассматривают в качестве древнего механизма узнавания «чужого» и сигнализации о проникновении в организм «чужого», представляющего опасность для этого организма. Как правило, в качестве «чужого» рассматривают патогенные и условно-патогенные микроорганизмы. Однако в последние годы стало очевидно, что TLRs могут распознавать ряд эндогенных продуктов, появление которых свидетельствует о присутствии иной (неинфекционной) опасности.

К эндогенным активаторам врожденного иммунитета относят белки теплового шока и мочевую кислоту, а также продукты некроза и апоптоза.

TLRs описаны у всех многоклеточных организмов, включая растения, беспозвоночных и позвоночных животных. У человека выявлено 11 TLRs. Как известно, TLRs экспрессированы главным образом на клетках системы врожденного иммунитета — макрофагах, дендритных клетках, тучных клетках, нейтрофилах, моноцитах, а также на В- и Т-лимфоцитах. Опубликованы сообщения о выявлении TLRs на поверхности эпителиальных клеток кишечника, кератоцитов кожи и клетках микроглии.

Уровень экспрессии TLR зависит от природы клетки-носителя, стадии ее развития (дифференцировка, созревание), характеристики действующих цитокинов и свойств распознаваемых бактериальных лигандов.

Лигандами для TLR служат повторяющиеся молекулярные карбогидратные и липидные структуры, однонитевая (sRNA) и двунитевая (ssRNA) РНК, *cytosine phosphate guanosine* (CpG) мотив ДНК.

Один рецептор может распознавать лиганды, выявляемые у разных микроорганизмов. Для TLR2 описано взаимодействие с лигандами бактерий, вирусов, несовершенных дрожжей и простейших. TLR4 взаимодействует с липополисахаридами бактерий, F-протеином (белком слияния) респираторно-синцитиального вируса и оболочечным белком ММТ вируса (*mouse mammary tumor virus*).

12.3. МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ЛИХОРАДКИ ПРИ ОТВЕТЕ ОСТРОЙ ФАЗЫ

Лихорадка (компонент ООФ) — типовой патологический процесс, характеризующийся повышением температуры тела за счет перестройки системы терморегуляции под действием эндопирогенов, в роли которых выступают медиаторы ООФ.

Установлено, что основные нервные центры терморегуляции, поддерживающие температурный гомеостаз организма, расположены в гипоталамической области. В преоптической области переднего гипоталамуса находятся центральные термочувствительные нейроны (холодовые и тепловые). В заднем гипоталамусе находятся нейроны, принимающие информацию о температуре кожи и внутренних органов (периферические термочувствительные нейроны).

В коже имеются в основном периферические холодовые рецепторы, тепловых во много раз меньше. Эти рецепторы контролируют температуру «оболочки» тела. Периферические внутриорганные терморецепторы (в органах брюшной по-

лости, дыхательных путях, крупных сосудах, спинном мозге) контролируют температуру «ядра» тела.

В преоптической области переднего гипоталамуса имеются скопления нейронов — генераторов стандартного сигнала сравнения для термочувствительных нейронов (эталонные нейроны). Над ними расположен сосудистый орган концевой пластинки (*OVLT — organum vasculorum laminae terminalis*) — это богато разветвленная сосудистая сеть, в области которой гематоэнцефалический барьер высокопроницаем. Именно через это окно медиаторы ООФ вмешиваются в температурный контроль и влияют на положение установочной точки температурного гомеостаза (*set point*), определяемой эталонными нейронами. Смещение «установочной точки» на более высокий уровень реализуется через повышение синтеза простагландинов, в первую очередь простангландина E_2.

По аналогии с лабораторным термостатом, переключенным на более высокую температуру, организм поддерживает более высокую температуру за счет активного усиления теплопродукции и снижения теплоотдачи. Терморегуляция при этом, в отличие от гипертермии, не нарушена.

Необходимо запомнить

Изменение соотношения между процессами теплопродукции и теплоотдачи не связано первично с изменением температуры «ядра» тела и обусловлено тем, что пирогенные вещества (ИЛ-1, интерфероны, ИЛ-6) изменяют возбудимость термочувствительных нейронов, прежде всего, центральных термочувствительных нейронов, расположенных в преоптической области гипоталамуса.

Снижение теплоотдачи происходит за счет торможения потоотделения и спазма сосудов кожи, а усиление теплопродукции связано в первую очередь с развитием мышечной дрожи. У новорожденных и детей первых лет жизни важную роль играет *недрожательный термогенез*, обусловленный усилением теплопродукции бурой жировой тканью. Показано, что у новорожденных образование тепла за счет изменения метаболизма может повышаться на 100–200% по сравнению с исходным уровнем. Поскольку лихорадка развивается при участии простангландина E_2, ингибиторы циклооксигеназы ее эффективно подавляют.

Стадии лихорадки

Стадия повышения температуры характеризуется преобладанием теплообразования над теплоотдачей. Происходит перестройка теплорегуляции, подобная той, что имеет место при снижении температуры окружающей среды. Повышение теплообразования обусловлено усилением окислительных процессов в клетках организма, в первую очередь в мышцах, печени и др. (*несократительный термогенез*). При большой разнице температуры ядра тела и кожи возникает мышечная дрожь (*сократительный термогенез*). Ограничение теплоотдачи достигается за счет спазма сосудов кожи.

Стадия высокого стояния температуры (*стадия шатра*). На этой стадии температура тела достигает наивысшего уровня, соответствующего смещению «установочной точки». Устанавливается равновесие между процессами теплообразо-

вания и теплоотдачи. Дальнейшему подъему температуры препятствует соответствующее усиление теплоотдачи, «сброс» лишнего тепла. Это происходит за счет расширения сосудов кожи, она становится гиперемированной и горячей. Учащается дыхание. Озноб и дрожь исчезают, т.е. уменьшается теплообразование.

Стадия снижения температуры характеризуется уменьшением или прекращением образования в организме вторичных пирогенов. Их действие на нейроны теплорегулирующего центра ослабевает, «установочная точка» возвращается к нормальному уровню, и повышенная температура «ядра» тела начинает восприниматься как чрезмерная. Это является стимулом для снижения теплообразования и усиления теплоотдачи. Происходит расширение сосудов кожи и увеличение потоотделения. Наблюдается преобладание теплоотдачи над теплообразованием.

Снижение температуры может происходить постепенно — литическое снижение температуры, и очень быстро (за 1–2 ч) — критическое снижение температуры. При критическом падении температуры из-за резкого снижения тонуса сосудов возможно развитие коллапса, с развитием острой недостаточности кровообращения, угрожающей жизни больного.

Классификация лихорадки

1. По этиологии:
   - инфекционная;
   - неинфекционная.
2. По длительности:
   - острая (до 2 нед.);
   - подострая (до 6 нед.);
   - хроническая (свыше 6 нед.);
3. По степени повышения температуры:
   - субфебрильная (до 38 °С);
   - умеренная (до 39 °С);
   - высокая (до 41 °С);
   - гиперпиретическая (свыше 41 °С).
4. По типу температурной кривой.

Типы температурных (*лихорадочных*) ***кривых.*** В зависимости от размера суточных колебаний температуры во вторую стадию лихорадки ее подразделяют на постоянную, послабляющую, перемежающуюся, изнуряющую, возвратную и атипичную (*рис. 12.1*). Следует отметить, что в большинстве случаев при развитии лихорадки сохраняется нормальный циркадный ритм колебаний температуры, т.е. вечером она выше, чем утром.

Постоянная лихорадка характеризуется высоким подъемом температуры с суточными колебаниями не выше 1 °С (крупозная пневмония, сыпной тиф и др.).

Послабляющая (*ремиттирующая*) *лихорадка* характеризуется наличием суточных колебаний температуры более 1 °С, такой вид лихорадки наблюдается при большинстве вирусных и многих бактериальных инфекциях (экссудативный плеврит, туберкулез, бруцеллез и др.).

Перемежающаяся (*интермиттирующая*) *лихорадка* характеризуется большими колебаниями суточной температуры с падением ее по утрам до нормы или ниже

Типы лихорадок

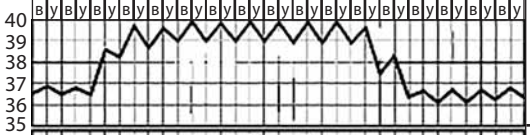
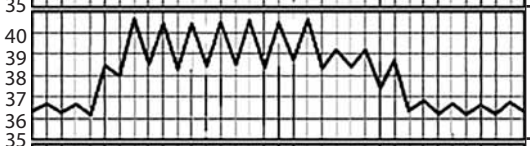
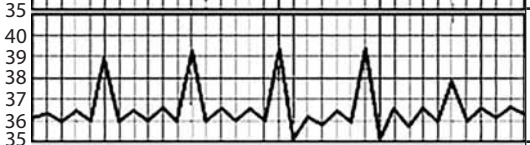
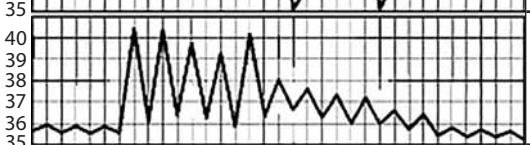
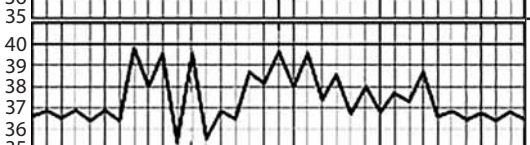
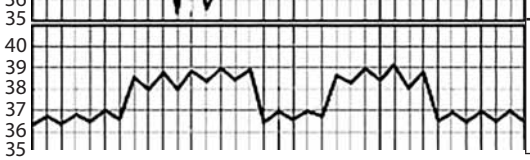
Температурные кривые	Название лихорадки	Суточные колебания температуры	При каких заболеваниях встречаются
	Постоянная (*f. continua*)	Не более 1 °С	Брюшной и сыпной тиф, крупозная пневмония
	Послабляющая (*f. remittens*)	1–2 °С	Брюшной тиф, катаральная пневмония, туберкулез
	Перемежающаяся (*f. intermittens*)	Большие размахи со снижением утренней t° до нормы и ниже	Туберкулез, болезни печени, септические заболевания, малярия
	Изнуряющая (*f. hectica*)	3–5 °С	Сепсис
	Извращенная (*f. inversus*)	Подъем t° утром, снижение вечером	Септические процессы, туберкулез
	Атипичная (*f. athypica*)	Незакономерные колебания	Сепсис
	Возвратная (*f. recurens*)	Периоды пирексии и апирексии длятся по несколько суток	Возвратный тиф

Рис. 12.1. Типы температурных кривых при лихорадке

(гнойная инфекция, туберкулез, некоторые разновидности малярии, ревматоидный артрит, острый гепатит, лимфомы и др.).

Изнуряющая (*гектическая*) *лихорадка* — суточные колебания температуры достигают 3–4 °С; наблюдается при гнойных процессах, сепсисе, туберкулезе и других заболеваниях.

Возвратная лихорадка характеризуется чередованием лихорадочных и безлихорадочных периодов, длительность которых колеблется от одних до нескольких суток (возвратный тиф, лимфогранулематоз, малярия и др.).

Табл. 12.3. Отличие лихорадки от гипертермии

Показатель	Лихорадка	Гипертермия
Индуктор	Повреждение организма, сопровождающееся синтезом вторичных пирогенов	Воздействие внешних и внутренних факторов, нарушающих баланс теплопродукции и теплоотдачи
Основное звено патогенеза	Смещение «установочной точки» температурного гомеостаза	Срыв терморегуляции
Роль в патологии	Компонент ответа острой фазы	Самостоятельный патологический процесс
Терморегуляция	Сохранена	Нарушена
Коррекция повышения температуры	Фармакологическая. Ингибиторы циклооксигеназы.	Физические методы охлаждения (при экзогенной гипертермии)

Атипичная лихорадка отличается совершенно незакономерными колебаниями температуры, причем максимальный подъем ее происходит утром (некоторые формы туберкулеза, сепсис и др.).

Следует отличать лихорадку от гипертермии.

Гипертермия — перегревание организма с повышением температуры тела, вызванное внешними или внутренними факторами, затрудняющими теплоотдачу во внешнюю среду или увеличивающими поступление тепла извне.

И в том и в другом случаях наблюдается повышение температуры организма, но механизм развития этих патологических процессов различен (*табл. 12.3*).

Различают экзогенную гипертермию, связанную с действием факторов внешней среды, и эндогенную гипертермию, связанную с изменениями обмена веществ. Примером эндогенной гипертермии может служить гиперфункция щитовидной железы, приводящая к усилению основного обмена.

В развитии гипертермии выделяют две стадии: стадию компенсации и стадию декомпенсации.

Стадия компенсации характеризуется активацией экстренных механизмов адаптации организма к перегреванию. Эти механизмы направлены на увеличение теплоотдачи и снижение теплопродукции. В результате температура тела хотя и повышается, но остается в пределах верхней границы нормального диапазона. Проявления гипертермии в значительной мере определяются температурой окружающей среды.

Стадия декомпенсации характеризуется срывом и неэффективностью как центральных, так и местных механизмов терморегуляции, что и приводит к нарушению температурного гомеостаза организма.

Принципы коррекции лихорадочных реакций. Поскольку в развитии лихорадки в качестве медиатора выступает простангландин E_2, основной группой фармакологических средств для подавления лихорадочных реакций являются ингибиторы циклооксигеназы, такие как ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные про-

тивовоспалительные препараты. Физические методы охлаждения при лихорадке у взрослых малоэффективны. Однако у маленьких детей из-за большей относительной поверхности тела, отсутствия выраженного спазма сосудов кожи и дрожательного термогенеза при лихорадке физические методы охлаждения позволяют достаточно быстро снижать температуру тела при лихорадочных реакциях.

12.4. ВЛИЯНИЕ ОТВЕТА ОСТРОЙ ФАЗЫ НА БЕЛКОВЫЙ СОСТАВ КРОВИ, ГЕМОСТАЗ. РАЗВИТИЕ НЕЙТРОФИЛИИ

Механизм развития изменений белкового состава крови при ООФ. Синтез белков острой фазы происходит в основном в печени. В наибольшей степени усиливается синтез С-реактивного белка и сывороточного амилоида А (более чем в 100 раз). Концентрация α-антитрипсина и других протеинов возрастает в 2–10 раз, церулоплазмина — в 2 раза, а синтез сывороточного альбумина и трансферрина снижается («негативные» белки острой фазы).

Белки острой фазы обладают широким спектром биологических эффектов.

1. *С-реактивный белок и сывороточный амилоид А* стимулируют иммунную систему и повышают неспецифическую резистентность организма к инфекциям. С-реактивный белок (СРБ) получил свое название в связи со способностью взаимодействовать в присутствии Ca^{2+} с С-полисахаридом пневмококков. СРБ начинает интенсивно синтезироваться в гепатоцитах через 4–6 ч после повреждения. СРБ способствует активному фагоцитозу, активации комплемента по классическому пути, усиливает ответ лимфоцитов на стимулирующие факторы. Повышение концентрации СРБ в крови используют как диагностический тест.

Сывороточный амилоид А (САА) находится в сыворотке крови в комплексе с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП). САА вызывает адгезию и хемотаксис фагоцитов и лимфоцитов, способствуя развитию воспаления в пораженных атеросклерозом сосудах. В то же время длительное повышение концентрации в крови сывороточного амилоида А может привести к развитию серьезного осложнения — амилоидоза тканей.

2. *Вторая функциональная группа белков острой фазы* — антипротеиназы, сывороточные белки, которые ингибируют протеолитические ферменты, проникающие в кровь из мест воспаления, где они появляются в результате дегрануляции лейкоцитов и гибели клеток поврежденных тканей. Классические представители — α_1-антитрипсин, α_1-антихимотрипсин, орозомукоид, α_2-макроглобулин. Эти белки снижают активность тканевых протеаз, активно поступающих в воспаленную ткань. При их недостатке возможен запуск реакций ограниченного протеолиза: активация свертывающей системы, фибринолиза, активации комплемента и активации калликреин-кининовой системы. Это может привести к развитию различных осложнений, вплоть до развития тромбогеморрагического синдрома.

3. *Группа транспортных белков представлена церулоплазмином*, транспортирующим ионы меди, и *трансферрином*, обеспечивающим транспорт ионов железа в крови.

Церулоплазмин (поливалентная оксидаза) — белок, содержащий медь-протектор клеточных мембран, нейтрализующий активность супероксидного и других радикалов, образующихся при воспалении.

При ООФ содержание трансферрина в плазме снижается, что приводит к гипосидеремии. Другими причинами гипосидеремии при тяжелых воспалительных процессах могут быть усиленное поглощение железа макрофагами и повышенное связывания железа лактоферрином, который синтезируется нейтрофилами и содержание которого в крови увеличивается параллельно с увеличением содержания нейтрофилов. Одновременно со снижением содержания трансферрина усиливается синтез ферритина, что способствует переходу лабильного железа в ферритиновые запасы и затрудняет использование железа. Снижение сывороточного железа препятствует размножению бактерий, но в то же время может способствовать развитию железодефицитной анемии.

Кроме того, при ООФ существенно возрастает синтез белков системы свертывания крови, в первую очередь протромбина и фибриногена, а также компонентов комплемента.

Влияние ООФ на гемостаз. В процессе ООФ наблюдается резкое усиление гемостаза. В зависимости от интенсивности повреждения в очаге может наблюдаться тромбоз либо капилляров в очаге воспаления, либо крупных сосудов, в особо тяжелых случаях может развиваться ДВС-синдром.

Механизмы усиления гемостаза:

- под влиянием ИЛ-1 и ФНО усиливается синтез тромбоксанов и фактора активации тромбоцитов (ФАТ) клетками эндотелия — веществ, резко усиливающих агрегацию клеток крови, повышающих проницаемость стенки сосудов и, таким образом, способствующих замедлению кровотока и развитию стаза;
- ИЛ-1 и ФНО способны значительно повышать прокоагулянтную активность плазмы крови за счет стимуляции синтеза ряда факторов свертывания крови гепатоцитами;
- ИЛ-1 и ФНО способны значительно повышать экспрессию рецепторов адгезии эндотелиоцитами сосудистой стенки.

Механизм развития нейтрофилии при ООФ. Хорошо известно, что ООФ в большинстве случаев сопровождается повышением содержания нейтрофилов в периферической крови, причем интенсивность лейкоцитоза связана с выраженностью реакции. Нейтрофилия при ООФ вызывается как прямым стимулирующим действием ФНО и ИЛ-1 на таксис гранулоцитов, так и способностью медиаторов ООФ стимулировать продукцию колониестимулирующего фактора. Имеются экспериментальные данные, доказывающие, что ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО индуцируют выработку гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора.

12.5. МЕХАНИЗМЫ РЕЗОРБЦИИ КОСТИ И ХРЯЩА, РАЗВИТИЯ КАХЕКСИИ И СТРЕССОВОЙ РЕАКЦИИ. ФУНКЦИЯ ФИБРОБЛАСТОВ ПРИ ОТВЕТЕ ОСТРОЙ ФАЗЫ

Механизм резорбции кости и хряща при ООФ. В экспериментальных работах показано, что ИЛ-1 и ФНО способствуют резорбции костной ткани.

Этот процесс реализуется тремя путями:

1. ИЛ-1 и ФНО подавляют активность остеобластов.
2. ИЛ-1 и ФНО повышают активность остеокластов.
3. ФНО блокирует синтез коллагена и неколлагеновых белков остеоцитами.

Аналогичным образом эти медиаторы действуют и на хрящевую ткань. Под влиянием ИЛ-1 и ФНО происходит активация коллагеназы и протеин-гликан-деградирующих протеаз хондроцитов с нарушением структуры хрящевой ткани.

Механизмы развития кахексии при ООФ. Известно, что длительное течение ООФ сопровождается значительным снижением массы тела за счет мышечной и жировой тканей.

Механизмы развития кахексии при ООФ связаны с биологическими эффектами медиаторов ООФ:

- усиленным протеолизом мышц;
- снижением аппетита;
- блокадой липопротеинлипазы.

Давно известно, что у больных с тяжелой инфекцией или значительным повреждением тканей резко увеличивается протеолитическая активность плазмы крови, при этом в крови растет концентрация свободных аминокислот и усиливается синтез белка гепатоцитами. Позднее было выявлено, что роль фактора, активирующего протеолиз мышц и усиливающего синтез белка в печени, играет один из фрагментов, образующихся при расщеплении ИЛ-1. Этот фрагмент имеет молекулярную массу 4 кДа (ИЛ-1 имеет молекулярную массу 16 кДа). Для врачебной практики важно знать, что протеолитический эффект фрагмента ИЛ-1 реализуется через синтез простангландина E_2.

Второй механизм снижения массы тела при ООФ связан с прямым действием ИЛ-1 и ФНО на ЦНС. В эксперименте введение этих медиаторов в третий желудочек головного мозга вызывало резкое подавление аппетита у крыс. Внутривенное введение препаратов подобной реакции не вызывало.

Третий механизм снижения массы при ООФ связан со способностью ФНО блокировать фермент липопротеинлипазы, что приводит к нарушению поступления жирных кислот в клетки и нарушению образования нейтральных жиров в адипоцитах. При этом происходит накопление триглицеридов в сыворотке крови. Кроме того, ФНО усиливает процесс липолиза.

Развитие стрессовой реакции при ООФ. Со времен Ганса Селье (автора теории общего адаптационного синдрома) известно, что инфекции, массивные повреждения ткани вызывают стрессовую реакцию, характеризующуюся активацией симпатоадреналовой системы. Однако механизмы развития стрессовой реакции при ООФ в то время были неизвестны. Только в конце 1990-х годов было доказано, что медиаторы ООФ ИЛ-1, ИЛ-6 при введении в организм могут играть роль кортикотропин-рилизинг-фактора. В отношении ИЛ-1 сегодня доказана специфичность действия на гипофиз. Он вызывает усиление продукции АКТГ.

Вырабатывающиеся в коре надпочечников под влиянием АКТГ глюкокортикоидные гормоны существенно подавляют иммунные и воспалительные реакции, индуцируемые медиаторами ООФ, препятствуя экспрессии генов, регулирующих синтез этих медиаторов. Таким образом, включается отрицательная обратная связь

между ООФ и активацией симпатоадреналовой системы, приводящая к ограничению интенсивности ООФ в организме.

Важно знать

Развитие стрессовой реакции при ответе острой фазы повышает резистентность организма к действию повреждающих факторов.

Медиаторы ООФ стимулируют симпатоадреналовую систему, что проявляется развитием тахикардии, пропорциональной их концентрации в крови. Кроме того, под влиянием ИЛ-1 и ИЛ-6 происходит увеличение синтеза СТГ и вазопрессина. Гиперпродукция АДГ приводит к снижению диуреза и задержке воды в организме при ООФ.

Влияние ООФ на функции фибробластов. Фибробласты являются основными клетками соединительной ткани, образующими все ее неклеточные компоненты: коллаген, эластин и протеогликаны. С одной стороны, скорость пролиферации фибробластов в решающей степени обеспечивает процесс заживления ран. Доказано, что ИЛ-1 способен усиливать пролиферацию фибробластов в 5–6 раз. С другой стороны, и ИЛ-1, и ФНО значительно усиливают продукцию фермента коллагеназы, что может привести к деструкции соединительной ткани. Коллагеназная активность медиаторов ООФ не связана с продукцией простангландина E_2.

12.6. РОЛЬ МЕДИАТОРОВ ОТВЕТА ОСТРОЙ ФАЗЫ В РАЗВИТИИ СЕПТИЧЕСКОГО ИЛИ ЭНДОТОКСИЧЕСКОГО ШОКА, В ЗАЩИТЕ ОТ ОПУХОЛИ И ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Септический и эндотоксический шок можно воспроизвести на экспериментальных животных введением значительного количества патогенных микроорганизмов или их эндотоксина. При этом наблюдаются прогрессирующее повышение проницаемости стенки сосудов, приводящее к развитию гиповолемии; активация свертывающей системы крови; возникают краевое стояние лейкоцитов и отек тканей. В дальнейшем развивается классическая картина шока со снижением артериального давления и включением компенсаторных механизмов. В экспериментах на животных удалось получить состояние, аналогичное эндотоксическому шоку у человека при внутривенном введении высоких доз ФНО и ИЛ-1 одновременно. Характерно, что интенсивность нарушений гемодинамики при шоке, вызванном введением ФНО и ИЛ-1, значительно снижалась при одновременном введении ингибиторов циклооксигеназы, т.е. при блокаде синтеза простангландина E_2 под влиянием медиаторов ООФ.

Роль медиаторов ООФ в противоопухолевой защите. Медиаторы ООФ, будучи одновременно медиаторами иммунной системы, играют важнейшую роль в формировании противоопухолевой защиты организма. Они, с одной стороны, участвуют в развитии иммунного ответа на опухолевые антигены, а с другой — усиливают неспецифическую резистентность организма к опухоли.

Основные механизмы повышения неспецифической резистентности к опухолям под влиянием медиаторов ООФ:

- активация цитотоксичности макрофагов;
- активация естественных цитотоксических клеток;
- индукция лимфокинактивируемых киллеров;
- индукция терминальной дифференцировки опухолевых клеток;
- усиление антигенности опухолевых клеток путем экспрессии антигенов гистосовместимости 1 и 2 классов;
- некроз опухолевого узла за счет тромбоза внутриопухолевых сосудов.

Роль медиаторов ООФ в защите от ионизирующего излучения. Как известно, при действии несмертельных доз ионизирующей радиации на организм человека в первую очередь страдает кроветворная ткань. Именно поэтому факторы, поддерживающие гемопоэз, должны обладать радиопротективным эффектом. Экспериментальная проверка этого предположения показала, что ИЛ-1 и ФНО обладают дозозависимым защитным эффектом. При введении мышам через 3 ч после летального облучения ИЛ-1 в дозе 2 мкг выживали 100% животных; ФНО в дозе 5 мкг обеспечивал выживание 50% мышей.

В заключение хотелось еще раз подчеркнуть, что современная концепция формирования ООФ сложилась только в конце XX в. Тем не менее уже сегодня полученные знания используются в клинической практике для диагностики различных патологических состояний.

Предпринимаются попытки использования медиаторов ООФ и их индукторов для лечения отдельных заболеваний, в частности онкологических. К сожалению, широкое применение этих препаратов невозможно из-за очень широкого спектра действия — рецепторы к этим медиаторам имеются на клетках многих тканей организма. Однако поиск препаратов, стимулирующих определенные толл-подобные рецепторы (TLR), представляет несомненный практический интерес.

К настоящему времени показана важная роль избыточного образования медиаторов ООФ в патогенезе ряда заболеваний, таких как ревматоидный артрит. Попытка клинического применения препаратов на основе моноклональных антител против медиаторов ООФ, в первую очередь ФНО-α, показала, с одной стороны, их высокую эффективность при ревматоидном артрите и ряде других заболеваний, а с другой — выявила высокий риск развития септических осложнений при повышении дозы препарата, что осложняет внедрение этих препаратов в широкую клиническую практику.

Резюме

Ответ острой фазы — общая реакция организма на повреждение, опосредованная синтезом цитокинов (медиаторов ООФ) и направленная на элиминацию патогена и уменьшение последствий альтерации.

Основные медиаторы ответа острой фазы: ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α.

Важнейшим патогенетическим фактором ООФ служит изменение биосинтеза белков в печени.

Основными белками ООФ являются С-реактивный белок и сывороточный амилоид А. К белкам ООФ относят α-антитрипсин и церулоплазмин, α-антихимотрипсин, орозомукоид, α_2-макроглобулин.

Механизм развития ООФ в основном определяется усилением экспрессии TLR.

В процессе ООФ наблюдаются усиление синтеза белков острой фазы, развитие лихорадки, резкое усиление гемостаза, повышение содержания и активация нейтрофилов в периферической крови, активация клеток иммунной системы, активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, значительное снижение массы тела за счет мышечной и жировой тканей.

Важным компонентом ООФ является лихорадка — типовой патологический процесс, характеризующийся повышением температуры тела за счет перестройки системы терморегуляции под действием эндопирогенов (медиаторов ООФ). В развитии лихорадки выделяют: стадию повышения температуры, стадию высокого стояния температуры, стадию снижения температуры.

Вопросы и задачи для повторения

1. Ответ острой фазы (ООФ). Причины. Изменения функций органов и систем. Биологическое значение.
2. Роль медиаторов ООФ в развитии общих и местных реакций организма на повреждение.
3. Механизм развития ООФ при повреждении. Основные белки острой фазы и их биологическая роль.
4. Определение понятия «лихорадка». Причины, классификация лихорадочных реакций. Значение лихорадки для организма. Отличие лихорадки от гипертермии.
5. Этиология и патогенез лихорадки. Стадии лихорадки. Принципы коррекции лихорадочных реакций.

Задача 1

Наташа К., 6 лет, поступила в клинику с диагнозом «инфекционное воспаление околоушных слюнных желез (свинка)». Заболевание началось с общего недомогания и постепенного повышения температуры тела, которая достигла 39 °С. Высокая температура держалась 10 дней. Колебания между утренней и вечерней температурой не превышали 1 °С. Через 10 дней температура постепенно стала снижаться, что сопровождалось усиленным потоотделением.

1. Какой патологический процесс развился у пациентки?
2. Какой тип температурной кривой выявился у пациентки?

3. Какие существуют типы температурных кривых?
4. Какова степень повышения температуры?
5. Какие стадии данного патологического процесса наблюдались у пациентки?
6. Объясните механизм развития слабости, сонливости и снижения аппетита.

Задача 2

Больной К., 18 лет, поступил в терапевтическое отделение по поводу крупозного воспаления легких. Температура тела 40,5 °С. Больной бледен, кожа сухая. Язык обложен белым налетом. Больной жалуется на головную боль, полное отсутствие аппетита, сонливость, сильный кашель с мокротой, одышку, болезненность в мышцах и суставах. Артериальное давление 130/90 мм рт. ст. Пульс 98 уд./мин. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца приглушены. Дыхание частое и поверхностное. В нижних отделах правого легкого выслушивается крепитация. Печень слегка увеличена. В крови: лейкоцитов 18×10^{12}/л, нейтрофилия, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 22 мм/ч. Содержание сахара в крови 7 ммоль/л, альбумин-глобулиновый коэффициент снижен.

1. Составьте патогенетическую цепочку, характеризующую механизм повышения температуры тела у данного больного.
2. Какова степень повышения температуры?
3. Объясните связь между воспалительным процессом в легких и общими реакциями организма.
4. С каким феноменом воспаления можно связать появление крепитации?
5. Объясните механизмы тахикардии, нейтрофилии, гипергликемии, снижения альбумин-глобулинового коэффициента.

Патофизиология инфекционного процесса

13

13.1. Инфекционный процесс: понятие, виды, этиология (инфекционные агенты), условия возникновения 301
13.2. Возможные механизмы повреждения тканей инфекционными агентами, противоинфекционная резистентность 305
13.3. Патогенез инфекционного процесса. Периоды течения 311
13.4. Бактериемия и септицемия. Системные реакции организма на инфекции 314
13.5. Принципы терапии инфекционного процесса 316
Вопросы и задачи для повторения 318

13.1. ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС: ПОНЯТИЕ, ВИДЫ, ЭТИОЛОГИЯ (ИНФЕКЦИОННЫЕ АГЕНТЫ), УСЛОВИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

Инфекционный процесс — типовой патологический процесс, выработанный в процессе эволюции, возникающий при взаимодействии макроорганизма с микроорганизмом и характеризующийся закономерно развивающимся в организме человека или животного комплексом патологических и защитно-приспособительных реакций на действие инфекционного агента, лежащих в основе тех или иных инфекционных болезней.

Инфекционный процесс — комплекс патологических и защитно-приспособительных реакций, проявляющийся на всех уровнях организации организма с участием исполнительных и регуляторных физиологических систем и приводящий к взаимосвязанным функциональным, морфологическим, иммунобиологическим, биохимическим и метаболическим нарушениям.

Инфекции (от лат. *infectio* — заражение) — болезни, обусловленные повреждением клеток и тканей, вызванные проникшими внутрь человека чужеродными организмами. Вероятность такого проникновения или инфицирования существует постоянно, поскольку микроорганизмы населяют все окружающее нас пространство и даже живут на поверхности нашего тела — на коже, в полости рта, кишечника и в других сообщающихся с внешней средой полостях. В обычных условиях большая часть таких микроорганизмов сосуществует с человеком, не причиняя ему вреда, формируя его «нормальную микрофлору». Однако эти безобидные микроорганизмы могут становиться патогенами и вызывать так называемые оппортунистические инфекции, если ослабевают защитные механизмы хозяина или если эти микроорганизмы заносятся в несвойственные им места. Примером может служить занос кишечной палочки в мочеполовой тракт.

Время от времени человек встречается с микробами, которые не входят в состав его нормальной флоры. Некоторые из них сравнительно легко преодолевают механизмы защиты и, проникая внутрь человека, вызывают болезнь. Хотя число таких болезнетворных или патогенных организмов относительно невелико, инфекции остаются одной из главных причин заболеваемости и смертности человека.

По распространенности инфекционные болезни устойчиво занимают лидирующее положение в группе наиболее часто возникающих заболеваний. Параллельно с увеличением доли заболеваний, вызываемых патогенными микроорганизмами, интенсивно увеличивается количество инфекционных болезней, вызванных условно-патогенными бактериями и ранее неизвестными инфекционными возбудителями (ВИЧ, арбовирусами, коронавирусами, прионами и др.). Продолжает расти заболеваемость туберкулезом, гриппом, острыми и хроническими респираторными, кишечными и кожными заболеваниями. Собственно инфекционные болезни — это частичное проявление инфекционного процесса, одна из его форм, а именно: крайняя степень его развития. Взаимодействие возбудителя и макроорганизма необязательно и далеко не всегда приводит к заболеванию. Инфицированность еще не означает, что болезнь развивается.

Виды инфекционного процесса

- *Сепсис* — тяжелая генерализованная форма инфекционного процесса, обусловленная размножением микроорганизмов в крови и нередко в других биологических жидкостях организма.
- *Септикопиемия* — инфекционный процесс, характеризующийся вторичным развитием гнойных очагов в различных тканях и органах у пациентов с сепсисом.
- *Бактериемия, вирусемия* — наличие в крови бактерий и/или вирусов без признаков их размножения. Является одним из этапов развития инфекционного процесса.
- *Микстинфекция* — инфекционный процесс, вызванный одновременно двумя возбудителями и более.
- *Реинфекция* — повторное (после выздоровления) возникновение инфекционного процесса, вызванного тем же микроорганизмом.
- *Суперинфекция* — повторное инфицирование организма тем же возбудителем до периода выздоровления.
- *Вторичная инфекция* — инфекционный процесс, развивающийся на фоне уже имеющейся (первичной) инфекционной болезни, вызванной другим микроорганизмом.

Этиология инфекционного процесса (инфекционные агенты). Организм человека — идеальный объект для роста и размножения микробов. Он обеспечивает достаточно высокую стабильность основных параметров внутренней среды (температуры, электролитного состава, pH и др.) и легкую доступность питательных веществ для микроорганизмов.

Причиной возникновения инфекционного процесса и инфекционных заболеваний бывают:

Вирусы — небольшие (диаметром меньше 200 нм) частички, состоящие из белка и нуклеиновой кислоты (РНК или ДНК), в которой содержится полная информация, необходимая для воспроизведения вируса. Однако вирусы лишены аппарата, способного реализовать эту информацию, и репликация (размножение) вируса становится возможной только после того, как он проникает внутрь клеток хозяина, чей биосинтетический аппарат используется вирусом для целей собственного воспроизведения.

Бактерии — одноклеточные микроорганизмы (прокариоты) около 1 мкм в диаметре, способные к автономному существованию. Подобно вирусам бактерии не имеют ядра, но, в отличие от вирусов, содержат как ДНК, так и РНК, и имеют геном, состоящий из ДНК. У бактерий есть клеточная мембрана. Лишь некоторые из множества окружающих нас бактерий способны вызывать болезни.

Эукариоты — наиболее сложные инфекционные агенты. Внутри клеток эукариот имеются различные органеллы, в том числе ядро и митохондрии, выполняющие специальные функции. К патогенным организмам этой группы относятся простейшие, грибы и многоклеточные паразитарные черви.

Прионы — самые простые инфекционные агенты, представляющие собой одиночные, чрезвычайно устойчивые белковые молекулы, не содержащие генетической информации. Увеличение числа («размножение») этих молекул происходит благодаря тому, что они преобразуют внутриклеточный белок хозяина в белок приона.

Источник инфекции может быть *эндогенным* (собственная микробная флора в случае оппортунистических инфекций) или *экзогенным* — окружающая среда (вода, пища, почва или воздух). Источником инфекционных агентов могут быть больные люди, дикие или домашние четвероногие животные и птицы. Болезни, которыми человек заражается от животных, получили название «зоонозы». К зоонозам относятся сибирская язва, бешенство, пситтакоз (орнитоз) и другие болезни, вызываемые бактериями, вирусами, риккетсиями, а также протозойные (вызываемые простейшими) болезни, передаваемые человеку при укусах членистоногих-переносчиков, такие как малярия, энцефалит, многие тропические болезни (например, вызываемая трипаносомами «сонная болезнь»).

Условия возникновения инфекции. Возникновение инфекции определяется входными воротами инфекции, путями ее проникновения и распространения в организме, механизмами противоинфекционной резистентности.

Входные ворота инфекции: место проникновения микробов в макроорганизм. Такими воротами могут быть: кожные покровы; слизистые оболочки дыхательных путей; слизистые оболочки ЖКТ; слизистая оболочка мочеполовых органов; стенки кровеносных и/или лимфатических сосудов, через которые возбудитель поступает в кровь или лимфу.

Важно знать

Входные ворота могут определять нозологическую форму заболевания.

Пути проникновения возбудителей инфекционных болезней в организм

Пенетрация. Проникновение (инвазия) микроорганизмов внутрь человеческого тела облегчается при любом нарушении целостности поверхностных барьеров — кожи, слизистых оболочек, которое может быть следствием ранений, разнообразных медицинских процедур, предшествующих инфекционных или неинфекционных воспалительных процессов. Инфекционные агенты могут быть занесены непосредственно в кровоток (инъекции, укусы животных или насекомых). Такая инвазия особенно опасна, поскольку сразу большое количество возбудителей проникает в организм хозяина, обходя связанную с кожей и слизистыми систему защиты.

Прямой контакт. Заражение некоторыми патогенами может происходить при прямом контакте инфицированных тканей или секретов с неповрежденными обнаженными слизистыми. Это особенно характерно для инфекций, передаваемых половым путем, — СПИД, сифилис, гонорея, хламидиоз, генитальный герпес. Возбудители этих болезней могут вызывать и «вертикальное» заражение плода, проникая в него через плаценту, или во время родов при контакте плода с зараженной слизистой влагалища.

Алиментарное заражение. Проникновение микроорганизмов и их токсинов через рот и ЖКТ — один из наиболее частых путей заражения человека. Именно таким способом человек заражается многими бактериальными, вирусными и протозойными инфекциями, включая холеру, брюшной тиф, бактериальную и амебную дизентерию, гепатит А. Возбудители болезней попадают в организм вместе с загрязненной водой, пищей, при несоблюдении личной гигиены. Заражение происходит в том случае, если достаточное число микроорганизмов (инфицирующая доза) переживает в кислой среде желудка, выдерживает действие пищеварительных ферментов и неблагоприятное воздействие кишечной перистальтики. Попавшие в ЖКТ микроорганизмы должны, кроме того, успешно конкурировать за питательные вещества с нормальной флорой кишечника. Лица с пониженной желудочной секрецией и другими болезнями ЖКТ менее устойчивы к алиментарному заражению, чем здоровые.

Ингаляция. Дыхательный тракт здорового человека снабжен многоступенчатой системой защиты, предупреждающей проникновение в легкие потенциальных патогенов. Поверхность дыхательного тракта покрыта слизью, которая постоянно выводится в полость рта движениями ресничек цилиарного эпителия. Способствует удалению посторонних частиц из дыхательных путей также и кашель. Секреты дыхательных путей содержат антитела и ферменты, способные инактивировать микроорганизмы. Те же чужеродные частицы и микроорганизмы, которые все-таки проникают внутрь легких, поглощаются фагоцитами. Несмотря на это некоторые патогены преодолевают эти барьеры и проникают через дыхательный тракт в легкие, вызывая пневмонии разного генеза, туберкулез. Ингаляционный путь заражения характерен также для ряда вирусных инфекций, таких как грипп, острые респираторные заболевания, корь, ветряная оспа, инфекционный паротит и проч.

Важно знать

Нарушения функций легких или слизистых оболочек респираторного тракта, вызванные неинфекционными процессами (эмфизема) или возникающие

в связи с курением, увеличивают риск инфекций, приобретаемых ингаляционным путем.

Пути распространения бактерий по макроорганизму. Известны следующие пути распространения бактерий в организме: по межклеточному пространству; по лимфатическим капиллярам — лимфогенно; по кровеносным сосудам — гематогенно; по жидкости серозных полостей и спинномозгового канала.

Специфичность поражения инфекционными агентами. Во многих случаях независимо от входных ворот проникшие внутрь хозяина микроорганизмы заселяют (колонизируют) определенные органы, обнаруживая таким образом выраженную *органотропность*. Так, вирусы гепатита А, В, С, Е поражают гепатоциты; вирусы полиомиелита — мотонейроны передних рогов спинного мозга и ядер черепномозговых нервов; ВИЧ — клетки иммунной системы.

В одних случаях органотропность обусловлена наличием соответствующих друг другу (комплементарных) структур на поверхностях патогена и клеток-мишеней; в других случаях тем, в какой степени условия существования внутри того или другого органа соответствуют биологическим свойствам инфицирующего агента. Поэтому анаэробные микроорганизмы колонизируют толстый кишечник, в то время как аэробные — верхние дыхательные пути. Отдельные микроорганизмы инфицируют, как правило, только определенные органы: возбудители гонореи (*N. gonorrhoeae*) — органы мочеполового тракта; шигеллы — ЖКТ. Биология бактерии хеликобактер пилори (*Helicobacter pylori*) такова, что она не способна инфицировать какой-либо другой орган кроме желудка.

Фактором, определяющим локализацию инфекции, могут стать также входные ворота инфекции. Так, золотистый стафилококк, который является частью нормальной микрофлоры поверхности кожи и носоглотки, становится возбудителем инфекционного воспаления кожи (и подлежащих мягких тканей) в месте, где он проникает внутрь дермы в результате повреждения эпидермиса при различного рода ранениях, укусах насекомых или поверхностных грибковых инфекциях. Избирательность поражения (органотропность) определяется, кроме того, особенностями иммунной системы инфицируемого субъекта и другими факторами.

13.2. ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ТКАНЕЙ ИНФЕКЦИОННЫМИ АГЕНТАМИ, ПРОТИВОИНФЕКЦИОННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Возможные механизмы повреждения тканей инфекционными агентами. Инфекционные болезни возникают тогда, когда жизнедеятельность микроорганизмов приводит к повреждению тканей хозяина. Механизмы повреждения могут быть различными. Болезнетворное действие бактерий определяется, как правило, их токсинами, среди которых выделяют экзотоксины и эндотоксины.

Экзотоксины — белки, высвобождаемые бактериям в процессе их жизнедеятельности, способные избирательно нарушать определенные функции клеток организма хозяина, что может привести к их гибели. К числу экзотоксинов относятся: дифтерийный токсин, нарушающий внутриклеточный синтез белка; столбнячный ток-

син, блокирующий высвобождение медиатора из окончаний тормозящих нейронов в спинном мозге; ботулинический токсин, блокирующий высвобождение ацетилхолина из окончании холинэргических нервов. Токсин холерного вибриона нарушает секрецию воды и электролитов клетками эпителия тонкого кишечника; токсин одного из штаммов β-гемолитического стрептококка вызывает синдром токсического шока.

Эндотоксины — липополисахариды, входящие в состав клеточной стенки грамнегативных бактерий. Токсические свойства сложных молекул липополисахаридов связаны с их липидной частью. Эндотоксины ответственны за многие симптомы септического шока — гипотензию, внутрисосудистое свертывание крови, лихорадку. Многие эффекты эндотоксинов опосредуются фактором некроза опухолей альфа (ФНО-α) и другими цитокинами, высвобождаемыми клетками, участвующими в воспалительном ответе.

Вирусы. Повреждение клеток вирусами обусловлено самой природой этих агентов, которые являются облигатными внутриклеточными патогенами. Размножение вирусов возможно только после их проникновения внутрь клеток. При этом выбор клеток для размножения обусловлен в значительной степени структурой белковой оболочки вируса, которая определяет его способность прикрепляться и проникать внутрь клеток-мишеней. Когда вирус начинает размножаться и новообразованные вирусные частицы покидают клетку, мембрана клетки повреждается, а клетка погибает.

Проникновение вируса внутрь клетки-мишени не означает немедленное начало его репликации и немедленную смерть клетки. Некоторые вирусы встраивают свой геном в хромосомную ДНК клеток хозяина, где он может оставаться в латентном состоянии (не обнаруживать себя) многие годы после инфицирования. Так ведут себя, в частности, ДНК-вирусы группы герпеса и аденовирус. Например, вирус герпеса (*herpes simplex virus* 1 — HSV-1), входными воротами которого чаще всего оказывается слизистая оболочка рта, может оставаться в латентном состоянии внутри тел нервных клеток ядра тройничного нерва; другой вирус герпеса — генитальный вирус (HSV-2) — внутри клеток сакральных ганглиев и т.д. Известны вирусы (цитомегаловирусы), которые могут не проявлять себя на протяжении всей жизни человека-носителя и вызывать болезнь только после нарушения механизмов иммунитета, как это бывает у больных СПИД, у лиц, получающих иммунодепрессанты в связи с пересадкой органов и т.д. Таким образом, болезни, вызываемые цитомегаловирусом, являются примером оппортунистических инфекций.

РНК-вирус иммунодефицита человека остается латентным в течение нескольких лет после проникновения в клетки-мишени — чаще всего в $CD4^+$ лимфоциты.

Важно знать

Толчком к активации и размножению вируса могут служить вторичные инфекции, стимулирующие иммунную систему.

Риккетсии — грамнегативные микроорганизмы, которые, подобно вирусам, являются облигатными внутриклеточными паразитами, но, в отличие от вирусов, имеют клеточную стенку и содержат РНК и ДНК.

Заражение человека происходит при участии членистоногих переносчиков — блох, клещей и вшей. Риккетсии населяют пищеварительный тракт этих членистоногих и вместе с их испражнениями попадают в организм через повреждения кожи, возникающие при расчесах. Риккетсии размножаются внутри цитоплазмы клеток человека, поглощая поступающие в них питательные вещества и витамины, что приводит к гибели клеток. У человека риккетсии вызывают ряд болезней, в частности, смертельно опасный сыпной тиф, при котором поражается ЦНС, легкие, сердце, иммунная система, почки.

Хламидии имеют сходную с риккетсиями структуру, но меньше их в диаметре. В отличие от риккетсий, заражение хламидиями происходит путем прямого контакта без участия переносчиков. Инфицирующая форма хламидий, называемая элементарной частицей, прикрепляется к клетке хозяина и проникает внутрь нее, где превращается в более крупное ретикулярное тельце. Последнее дает начало множеству элементарных частиц, которые высвобождаются во внеклеточное пространство, чтобы начать новый цикл инфекции.

У человека хламидии чаще всего вызывают передаваемые половым путем генитальные инфекции. При определенных условиях возможны поражения глаз (трахома), пневмония новорожденных.

К числу болезней, вызываемых хламидиями, относится также пситтакоз, источником которого являются разные виды больных птиц (попугаи, голуби, индюшки, утки, цыплята). Заражение происходит чаще всего путем вдыхания аэрозолей, содержащих частицы экскрементов зараженных птиц. Заболевание характеризуется чаще всего развитием пневмонии, в тяжелых случаях могут поражаться печень, почки, нервная система.

Грибы — свободно живущие эукариоты, отдельные виды которых могут быть частью нормальной микрофлоры человека. Грибы подразделяют на дрожжи и плесени в соответствии с различиями их морфологии. Дрожжи — одноклеточные микроорганизмы, которые размножаются почкованием; плесени растут, образуя длинные ветвящиеся нити. Заражение грибами происходит либо посредством прямого контакта, либо в результате вдыхания их спор. У человека грибы вызывают болезни кожи, подкожных тканей, а в случае ослабления механизмов иммунитета — тяжелые, угрожающие жизни системные инфекции (кандидоз, аспергиллез, кокцидиоз, гистоплазмоз и др.). Вызываемые грибами системные болезни трудно вылечить, потому что имеющиеся в настоящее время противогрибковые лекарственные вещества высокотоксичны. Нередки случаи развития грибкового сепсиса.

Прионы — белковые молекулы, преобразующие внутриклеточный белок хозяина в белок приона. Белки приона накапливаются в ЦНС, вызывая так называемый губчатый энцефалит — неизлечимую смертельную болезнь, первоначальными симптомами которой являются психические расстройства и нарушения координации движений. Один из возможных путей заражения прионами — ятрогенный путь, связанный с пересадкой взятого от человека трупного материала (роговицы) или с введением полученного из гипофиза умерших людей гормона роста. В последнее время стали предполагать, что прионами можно заразиться, употребляя в пищу мясо больных губчатой энцефалопатией коров. Патоморфология этой бо-

лезни, называемой «коровьим бешенством», весьма сходна с болезнями человека, которые вызываются прионами.

Инфекции как результат взаимодействия инфекционных агентов с организмом хозяина (взаимоотношения макро- и микроорганизма). Возникновение, распространение и течение инфекций зависят, с одной стороны, от вирулентности патогенных агентов, с другой — от способности организма-хозяина защитить себя от проникновения и возможности уничтожать проникших внутрь микробов. Вирулентные организмы могут обходить или преодолевать имеющиеся в распоряжении человека нормальные механизмы защиты. Встреча с такими патогенами, как правило, приводит к развитию болезни. Организмы со слабой вирулентностью вызывают болезнь только в случае нарушения механизмов иммунитета.

Вирулентность микроорганизмов (их способность вызывать болезни) определяется многими факторами, включая факторы адгезии, инвазии и возможностью противостоять защитным механизмам хозяина. Невосприимчивость (устойчивость) хозяина к инфекциям определяется механизмами врожденного и адаптивного иммунитета.

Факторы адгезии. Микробная инфекция невозможна, если микроорганизмы не способны к адгезии — прикреплению или прилипанию к тканям хозяина. Адгезия может быть результатом неспецифического взаимодействия — например, прилипания микробов к увлажненным поверхностям тела или действия электростатических сил притяжения. Она может быть также результатом специфического взаимодействия микробов с определенными структурами клеток хозяина.

Специфические структуры, к которым прикрепляются микроорганизмы, называют *рецепторами*; вещества, которые взаимодействуют с рецепторами, — *лигандами* или адгезинами. Рецепторы могут быть белками, углеводами, липидами или комплексами, состоящими из разных типов веществ. Сходным образом лиганды могут быть простыми или сложными молекулами.

Многие вирусы, включая вирусы гриппа, кори, свинки, и аденовирус, имеют специальные выросты или шипики, на поверхности которых располагаются адгезины, распознающие углеводные рецепторы на поверхности эпителиальных клеток верхних дыхательных путей хозяина. Хеликобактер пилори (*H. pylori*) — бактерия, ответственная за возникновение язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, прикрепляется к слизистой желудка с помощью нескольких адгезинов, взаимодействующих со специфическими рецепторами на мембране эпителиальных клеток слизистой пилорической части желудка.

Факторы инвазии. Факторами инвазии называют такие продукты возбудителей инфекций, которые облегчают их проникновение внутрь организма хозяина. Большая часть этих факторов — ферменты, способные разрушать клеточные мембраны (фосфолипазы), соединительную ткань (эластазы, коллагеназы), межклеточный матрикс (гиалуронидаза) и структурные белковые комплексы (протеазы).

Факторы уклонения (*избегания*). Многие микробы вырабатывают факторы, помогающие им уклоняться (избегать) или противостоять различным механизмам иммунной защиты хозяина. Так, некоторые виды стрептококков (например, *Sreptococcus pneumoniae*) продуцируют полисахариды, которые образуют внекле-

точную капсулу, препятствующую поглощению микробов фагоцитами. Отдельные виды бактерий, грибов и паразитов избегают фагоцитоза, продуцируя лейкоцидины — вещества, которые разрушают цитоплазматическую мембрану лейкоцитов и убивают нейтрофилы и моноциты хозяина. Штаммы золотистого стафилококка продуцируют поверхностный белок (протеин А), который взаимодействует с иммуноглобулинами класса G (IgG) и предупреждает контакт распознающих антигены Fab-фрагментов этих антител с поверхностью микробной клетки. Кроме того, эти стафилококки секретируют особый фермент — коагулазу, который превращает растворимые факторы свертывания в плотный сгусток, окружающий и защищающий микроорганизмы от антител и фагоцитов хозяина.

Вирусы гриппа (*H. influenzae*) и возбудители гонореи (*N. gonorrhoeae*) секретируют фермент, который расщепляет и инактивирует секреторные иммуноглобулины класса А (IgA), разрушая таким образом первичную иммунную защиту слизистой дыхательного и мочеполового трактов в месте входных ворот инфекции.

Патогенные микробы, ответственные за инфекции, возникающие после операции имплантации искусственных суставов, клапанов сердца, протезов сосудов, образуют сложные сообщества, формирующие биопленку, которая защищает эти образующиеся на поверхности синтетических материалов сообщества от иммунных механизмов хозяина и от действия бактерицидных лекарств.

Поселяющийся в желудке хеликобактер пилори избегает бактерицидного действия соляной кислоты, активно перемещаясь с помощью жгутиков в глубь слоя слизи на поверхности желудочного эпителия и секретируя уреазу, которая вызывает гидролиз мочевины с образованием углекислоты и аммиака, связывающего ионы водорода.

Механизмы противоинфекционной резистентности. Известно, что развитие инфекционного заболевания в большинстве случаев сопровождается активизацией защитных реакций и механизмов макроорганизма, направленных на обнаружение, уничтожение (или ослабление действия) и удаление возбудителя, а также на восстановление нарушенных инфекцией структурных, метаболических и функциональных процессов.

Механизмы защиты макроорганизма от проникновения в него и жизнедеятельности в нем многообразных патогенных микроорганизмов, способных привести к развитию инфекционного процесса или инфекционной болезни, подразделяют на две группы: неспецифические (направленные против различных микроорганизмов) и специфические (направленные против конкретного микроорганизма).

Неспецифическая защита организма-хозяина от разнообразных этиологических факторов инфекционного процесса или инфекционной болезни включает следующие механизмы:

1. *Механические барьеры и бактерицидные факторы кожи и слизистых оболочек* представляют первую линию неспецифической защиты организма от разнообразных микроорганизмов. Большая часть микробов через неповрежденные кожу и слизистые оболочки глаз, воздухоносные пути, пищеварительный тракт (в силу особенностей их строения) не проникает. Протективную роль выполняют также некоторые микроорганизмы кожи и слизистых оболочек. Здоровые кожа и слизистые оболочки обладают бактерицидными свойствами. Это обусловлено наличием

на их поверхности секретов, содержащих лизоцим, секреторные IgA и IgM, жирные кислоты, молочную кислоту. Защитную (бактерицидную и бактериостатическую) роль играют также слюна, желудочный и кишечный соки.

2. *Механические барьеры и бактерицидные факторы внутренних барьеров макроорганизма* представляют вторую линию неспецифической защиты организма от разных микроорганизмов. Ряд микроорганизмов не проходит через ненарушенные гематоэнцефалический, гистогематический и другие внутренние барьеры, в том числе и через мембраны различных клеток, тканей, органов.

3. *Макро- и микрофаги* представляют третью важную линию защиты организма от разных возбудителей. Макрофаги (моноциты, клетки Купфера, клетки Лангерганса, гистиофаги, альвеолоциты и др.) способны эффективно захватывать и внутриклеточно разрушать различные микробы и поврежденные структуры. Микрофаги (гранулоциты: нейтрофилы, эозинофилы, базофилы; эндотелиоциты, клетки микроглии и др.) в меньшей степени, но также способны захватывать и повреждать микробы. В фагоцитах в процессе всех стадий фагоцитоза микробов активизируются как кислородозависимая, так и кислородонезависимая микробицидные системы.

4. *Гуморальные бактерицидные и бактериостатические факторы* также представляют важную линию защиты макроорганизма от возбудителей.

Лизоцим разрушает мураминовую кислоту пептидогликанов стенки грамположительных бактерий и вызывает их осмотический лизис; *лактоферрин* изменяет метаболизм железа в микробах, нарушает их жизненный цикл и нередко приводит к их гибели; *β-лизины* бактерицидны для большинства грамотрицательных бактерий; *факторы комплемента* оказывают опсонизирующее действие, активизируют фагоцитоз микробов; *интерфероны* (особенно *α* и *γ*) проявляют отчетливую неспецифическую противовирусную активность; деятельность микроворсинок железистых клеток слизистой оболочки воздухоносных путей, потовых и сальных желез кожи выделяют соответствующие секреты — мокроту, пот и сало, что способствует удалению из организма определенного количества различных микроорганизмов.

Специфические механизмы защиты макроорганизма осуществляются с участием иммунной системы и служат наиболее эффективными механизмами его защиты при развивающемся инфекционном процессе.

Механизмы иммуной защиты подразделяют на врожденные и приобретенные.

К *врожденным* относят анатомические барьеры (кожу, слизистые), физиологические барьеры (например, бактерицидные вещества, входящие в состав секретов, омывающих слизистые), а также способность развивать стандартный воспалительный ответ в случае проникновения микробов во внутреннюю среду организма.

К механизмам *приобретенного* (адаптивного) иммунитета относят способность организма отвечать на проникновение внутрь чужеродных антигенов продукцией специфических антител и/или пролиферацией специфических Т-лимфоцитов.

Повреждение механизмов защиты способствует возникновению различных инфекций. Так, повреждение анатомических барьеров (кожи и слизистых) способствует возникновению генерализованных инфекций, вызываемых живущими на коже и на слизистой носоглотки грамположительными кокками — золотистым стафилококком и пиогенным стрептококком. Кожные раны, загрязненные почвой,

могут быть колонизированы столбнячными клостридиями, которые продуцируют нейротоксин, вызывающий тяжелые судорожные расстройства. Повреждения слизистой кишечника (например, в результате нарушения микроциркуляции при шоке) нарушают барьер, удерживающий кишечную флору в полости кишечника. Это приводит к транслокации (перемещению) населяющих кишечник грамнегативных бактерий, прежде всего кишечной палочки, в кровоток и к развитию септицемии.

Если по тем или иным обстоятельствам микроорганизмы обходят поверхностные барьеры и проникают во внутреннюю среду организма хозяина, они могут быть уничтожены различными способами. Многие грампозитивные (стафилококки, стрептококки) и грамнегативные бактерии (кишечная палочка) живут и размножаются вне клеток. Главная защита от них — фагоцитоз, осуществляемый нейтрофилами с помощью комплемента. Внутриклеточные патогены (вирусы, грибы, простейшие) и факультативные внутриклеточные патогены (микобактерии) недоступны действию нейтрофилов, антител и комплемента. Иммунная система уничтожает эти патогены другими способами.

Первый способ связан с тем, что инфицированные вирусами клетки синтезируют вирусный белок, который соединяется с молекулами главного комплекса гистосовместительности класса I (MHC-I) и экспрессируется на поверхности клетки. Антиген-специфические цитотоксические $CD8^+$ лимфоциты распознают эти комплексы и лизируют пораженные клетки. Уничтожение микроорганизмов, живущих внутри макрофагов, осуществляется с помощью специфических Т-хелперных (Th) клеток, которые секретируют γ-интерферон. Интерферон активирует внутриклеточные бактерицидные механизмы макрофагов, что приводит к гибели инфицирующих их микробов.

Существование специализированных механизмов иммунитета объясняет, почему недостаточность нейтрофилов, комплемента или антител приводит к повторным бактериальным инфекциям, тогда как больные с дефектом Т-лимфоцитов страдают в первую очередь от вирусных, грибковых и протозойных болезней.

13.3. ПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА. ПЕРИОДЫ ТЕЧЕНИЯ

В патогенезе развития инфекционного процесса ведущую роль играют характер и интенсивность взаимодействия возбудителей инфекций и иммунной системы макроорганизма. Результат этого взаимодействия во многом определяет особенности течения инфекционного процесса. В классическом варианте защитная роль фагоцитов состоит в поглощении и уничтожении микроорганизмов. Однако возбудители некоторых инфекционных болезней обладают резистентностью к эффекторным механизмам фагоцитов и даже способны персистировать в них.

При снижении иммунитета (клеточного, гуморального, специфического, неспецифического) усиливается патогенное действие микробов на организм человека. Так, снижение количества и активности только фагоцитов (как макро-, так и микрофагов) способствует возникновению и активизации инфекционного процесса, особенно его патологических проявлений.

Некоторые микроорганизмы (вирусы герпеса, риккетсии Провацека, туберкулезные микобактерии, микобактерии лепры, бруцеллы, лейшмании, трипаносомы и др.) могут внедряться в макрофаги, там размножаться и повреждать эти клетки.

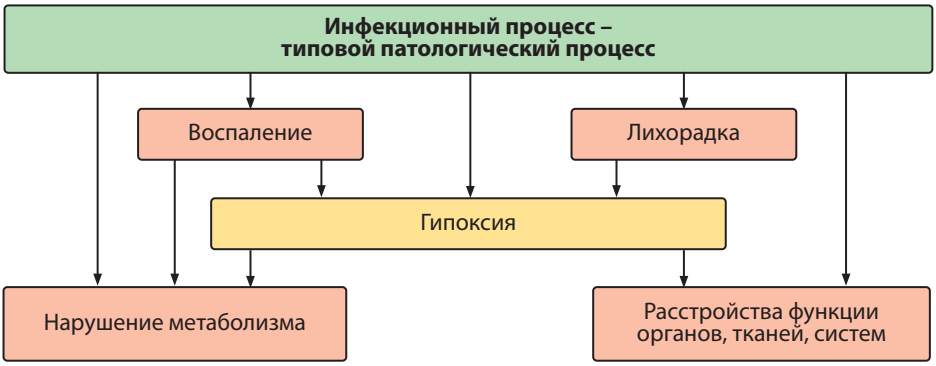


Рис. 13.1. Основные компоненты инфекционного процесса

Многие вирусы способны существенно снижать различные функции полиморфноядерных лейкоцитов в условиях *in vitro* и *in vivo.* В частности, вирусы гепатита В, гриппа и цитомегаловирусы способны угнетать процессы хемотаксиса, окислительный метаболизм, бактерицидную активность, фагоцитоз гранулоцитов и т.д.

Инфекционный процесс — типовой патологический процесс, основными звеньями развития которого являются лихорадка, воспаление, гипоксия, нарушения обмена веществ, а также расстройства функций органов, тканей и систем, характер, выраженность и длительность которых определяет общий патогенез инфекционного процесса (*рис. 13.1*).

Лихорадка — наиболее частый компонент инфекционного заболевания. Возбудители инфекций при помощи первичных пирогенов стимулируют синтез и высвобождение лейкоцитами вторичных пирогенов — лейкоцитарных цитокинов. Это запускает лихорадочную реакцию.

Воспаление развивается в ответ на внедрение в организм или активацию в нем инфекционного флогогенного агента. При этом очаг воспаления играет двоякую — как защитную, так и патогенную — роль. Защитная роль заключается в ограничении распространения возбудителя инфекции и его токсинов, а патогенная — в выбросе медиаторов воспаления и повреждении тканей в очаге воспаления. Это может усугубить нарушения обмена веществ, функции многих органов, гемодинамики, трофики тканей.

Гипоксия. Нарушения биологического окисления — важный компонент инфекционного процесса. Тип развивающейся гипоксии во многом зависит от особенностей инфекционного заболевания. Так, респираторная гипоксия может возникать в результате угнетающего действия ряда токсинов на дыхательный центр, циркуляторная — следствие нарушения микроциркуляции. Гемический тип гипоксии может развиваться за счет уменьшения количества эритроцитов (например, при малярии). Тканевая гипоксия формируется вследствие разобщения окисления и фосфорилирования под действием эндотоксинов (например, сальмонелл, шигелл).

Нарушения метаболизма. На начальных этапах инфекционного процесса, как правило, преобладают процессы катаболического характера: протеолиз, липолиз, распад гликогена (и как следствие — гипергликемия). На этапе выздоровления катаболические реакции сменяются стимуляцией анаболических процессов.

В зависимости от нозологической формы могут преобладать нарушения определенных видов обмена. Так, при кишечных инфекциях преимущественно наблюдаются расстройства водно-электролитного обмена и КОС, при гепатитах — белкового, при сепсисе расстраиваются в большей или меньшей мере все виды обмена.

Расстройства функций. В условиях ослабления компенсаторно-приспособительных реакций усиливается повреждающее действие микроорганизмов (их экзо- и эндотоксинов) на метаболизм, структуру и функции различных уровней организации макроорганизма.

На фоне ослабления способности макроорганизма локализовать инфекцию происходит ее генерализация, приводящая к выраженным и нарастающим не только местным, но и общим расстройствам различных тканей, органов и систем. Это проявляется развитием микробоносительства (*бациллоносительства*), увеличением тяжести течения, развитием осложнений, ухудшением исхода инфекционной болезни, вплоть до гибели больного.

Периоды течения инфекционных болезней. Весь ход болезни, сопровождающей инвазию микроорганизмов, может быть разделен на несколько стадий или периодов в соответствии характером и интенсивностью болезненных симптомов. Тотчас за инвазией начинается инкубационный период, за которым следуют продромальный, затем острый период, восстановительный период и период полного разрешения болезни. Продолжительность каждой стадии и особенности ее симптомов могут быть характерными для определенной инфекции, что должно учитываться при диагностике.

Инкубационный (*скрытый*) *период* — период, во время которого возбудитель (патоген) начинает активно размножаться, не вызывая отчетливой симптоматики болезни организма хозяина. Инкубационный период может быть коротким, как при сальмонеллезе (6–24 ч), или продолжительным, как при гепатите В (50–150 дней) или СПИД (месяцы или годы). На продолжительность инкубационного периода оказывают влияние состояние здоровья макроорганизма, входные ворота инфекции, инфицирующая доза патогена.

Продромальный период начинается с появлением первых неспецифических симптомов болезни, которые могут ограничиваться всего лишь неясным ощущением общего недомогания, снижения сна, головной боли, болей в мышцах и суставах. У больного может быть слабая лихорадка, повышенная утомляемость. Симптомы продромального периода не являются специфическими, они одинаковы при многих болезнях. Продолжительность продромального периода у разных субъектов, заразившихся одной и той же болезнью может варьировать.

Период разгара (*основных клинических проявлений*) *болезни* соответствует быстрой пролиферации и диссеминации возбудителя. Концентрация токсических продуктов метаболизма микробов становится максимальной. Напряженность процессов взаимодействия инфекционных агентов и противодействующих им иммунных механизмов хозяина растет. Сопутствующее этим процессам повреждение тканей достигает максимума. Симптомы болезни становятся более выраженными и более специфическими (патогномоничными) для определенного заболевания.

Период восстановления характеризуется прекращением распространения инфекции внутри организма хозяина, растущим удалением (элиминацией) патоген-

ного агента, восстановлением поврежденных тканей, ослаблением и исчезновением соответствующих симптомов. Продолжительность восстановительного периода может быть различной в зависимости от типа патогенного микроорганизма, от эффективности иммунного ответа хозяина и от проводимого лечения.

Период разрешения болезни наступает тогда, когда патогенный агент полностью удаляется из организма, и исчезают связанные с болезнью симптомы. Существуют разного рода исключения из описанного классического течения инфекционного процесса.

Хронические инфекции характеризуются растянутым и иногда «неправильным» течением заболевания. Отдельные симптомы инфекции могут проявляться постоянно или спорадически в течение месяцев и даже лет без наступления фазы восстановления.

Выделяют также субклиническую или подострую формы болезни, когда от момента инфицирования до стадии разрешения болезнь протекает без выраженной симптоматики. Если продромальный период растянут во времени, говорят о постепенном начале болезни; если продромальный период чрезвычайно короток или отсутствует, а симптомы болезни обнаруживаются внезапно, говорят о молниеносном начале болезни.

Вариантом типового развитии болезни можно считать также инфекции, которые не заканчиваются выздоровлением, а приводят к смерти больного.

13.4. БАКТЕРИЕМИЯ И СЕПТИЦЕМИЯ. СИСТЕМНЫЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА ИНФЕКЦИИ

Кратковременное появление бактерий в крови (бактериемия), не вызывающее каких-либо болезненных симптомов, может быть обнаружено после незначительных повреждений кожи или слизистых. У здоровых людей такая бактериемия преходящая, поскольку кровь быстро очищается от бактерий с помощью различных механизмов иммунитета. Если по тем или иным причинам иммунная система не справляется с проникшими в кровь микробами, возникает болезнь, которую называют сепсисом или септицемией. Клиническими признаками септицемий являются высокая лихорадка, озноб, гипотензия, миалгия, головная боль. Септицемия приводит к возникновению в органах метастатических очагов инфекции, а в некоторых случаях — к септическому шоку. Септицемию вызывают бактерии, проникающие через кожу (золотистый стафилококк и другие грампозитивные кокки), мочеполовой тракт (кишечная палочка и другие грамнегативные бактерии), дыхательные пути (стрептококк пневмонии), ЖКТ (грамнегативные бактерии), тазовые органы (гонококк, анаэробные клостридии). Тяжелый сепсис может быть следствием менингококковой инфекции, возбудитель которой (*Neisseria meningitidis*) проникает в кровоток через слизистую носа. Единственным источником инфекции являются люди, большая часть которых может быть бессимптомными носителями менингококка, населяющего их носоглотку. В последнее время в связи с учащением грибковых инвазий, вызываемых кандидами, аспергиллами и другими, нередки случаи грибкового сепсиса.

Системные реакции организма на инфекции. Развитие инфекции вызывает характерные изменения функций важнейших защитных и регулирующих систем

организма, которые объединяют под названием «ответ острой фазы» (ООФ). Изменяется деятельность нервной, эндокринной и иммунной систем, системы гемопоэза, а также концентрации сывороточных белков. Возникновение всех указанных изменений обусловлено появлением в крови специальных цитокинов — сигнальных пептидов, медиаторов ООФ, которые продуцируют клетки, участвующие в воспалительном ответе. Наиболее важными медиаторами ООФ являются ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухолей альфа (ФНО-α), интерферон гамма (ИФН-γ) (см. *главу 12*).

В качестве примеров нейроэндокринных изменений можно привести лихорадку, сонливость, потерю аппетита (анорексия), активацию системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, усиление секреции АДГ, снижение секреции инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1, увеличение секреции адреналина надпочечниками. Лихорадка возникает в результате прямого воздействия ИЛ-1 на центры теплорегуляции в гипоталамусе либо (возможно) в результате рефлекторного воздействия ИЛ-1 на этот центр через афферентные волокна блуждающего нерва. Оба воздействия сдвигают установочную точку внутреннего термостата, стабилизируя тем самым температуру тела на более высоком по сравнению с нормой уровне. Считается, что лихорадка оказывает благоприятное воздействие на течение инфекции, стимулируя выработку антител и усиливая процессы фагоцитоза.

Прямое действие медиаторов ООФ на головной мозг отвечает и за анорексию, хотя возможно, что медиаторы ООФ стимулируют адипоциты к продукции лептина, который подавляет аппетит, воздействуя на соответствующие нервные центры. Увеличение секреции АДГ сопровождается задержкой жидкости в организме и снижением концентрации натрия в крови. Медиаторы ООФ усиливают продукцию иммуноглобулинов, стимулируют развитие лимфоцитов и нейтрофилов, стимулируют фагоцитоз.

ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α снижают экспрессию рецепторов гормона роста на гепатоцитах, что влечет за собой снижение концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 в крови. Полагают, что эти события могут объяснить задержку роста детей, страдающих хроническими инфекционными и неинфекционными болезнями.

Хронические болезни, включая инфекции, часто приводят к анемиям. В патогенезе таких анемий участвуют медиаторы ООФ, которые снижают чувствительность клеток-предшественниц эритропоэза к эритропоэтинам, уменьшают продукцию самих эритропоэтинов, тормозят мобилизацию железа из макрофагов.

Медиаторы ООФ играют определенную роль в развитии характерной для хронических болезней кахексии — снижении массы тела. Активация системы гипофиз-надпочечники стимулирует распад мышечного белка, мобилизацию аминокислот. ФНО-α подавляет липазу жировой ткани и тем препятствует накоплению в ней жира, ИЛ-6 способствует рассасыванию костей.

Ответ острой фазы характеризуется изменением концентрации ряда сывороточных белков, названных белками острой фазы. К ним относят белки, концентрация которых увеличивается (положительные белки острой фазы) или уменьшается (отрицательные белки острой фазы) не менее чем на 25% по сравнению с исходным уровнем. Список положительных белков острой фазы включает С-реактивный бе-

лок, сывороточный амилоид А, некоторые белки свертывающей и противосвертывающей систем крови (фибриноген, плазминоген), белки системы комплемента, антиферменты, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и другие белки (всего несколько десятков белков). К числу отрицательных белков острой фазы принадлежит сывороточный альбумин, инсулиноподобный фактор роста 1, трансферрин и др. Концентрация одних белков (С-реактивного белка и сывороточного амилоида А) может изменяться в сотни раз по сравнению с нормой; концентрация других (фибриногена, гаптоглобина) — в 2 или 3 раза.

Представления о роли белков острой фазы в развитии инфекционного процесса и воспаления обоснованы скорее логически, чем экспериментально. Показано, что С-реактивный белок связывается с фосфохолином, помечая, таким образом, чужеродные частички и фосфолипиды собственных поврежденных клеток. Он действует как опсонин, облегчая фагоцитоз чужеродных частиц, способствует выработке провоспалительных цитокинов моноцитами. Комплемент участвует во многих реакциях врожденного и приобретенного иммунитета. Расход комплемента, связанный с его участием в этих реакциях, восполняется его повышенным синтезом. Антиферменты (α_1-антихимотрипсин) нейтрализуют попавшие в системный кровоток лизосомальные ферменты фагоцитов, предотвращая возможное разрушение ими тканей хозяина. Усиленный синтез гранулоцитарного колониестимулирующего фактора поддерживает продукцию нейтрофилов в костном мозге. Снижение концентрации сывороточного альбумина (отрицательного белка острой фазы) не имеет очевидного смысла. Полагают, что оно является вторичным — результатом использования большей части имеющихся в распоряжении организма аминокислот для синтеза положительных белков острой фазы.

Изменения концентрации сывороточных белков изменяют скорость оседания эритроцитов (СОЭ). За изменения СОЭ ответственны разные белки, хотя наибольшая корреляция имеется между СОЭ и концентрацией сывороточного фибриногена. Хотя ООФ рассматривают как важный механизм восстановления нарушенного гомеостаза, чрезмерно высокое и длительное повышение в крови медиаторов ООФ оказывает неблагоприятное воздействие на организм. Наиболее яркий пример такого рода — септический шок, важнейшие симптомы которого (гипотензия, тромбоз, ослабление сократительной функции сердца) обусловлены действием ФНО-α и других медиаторов ООФ.

13.5. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

В терапии инфекционного процесса принято выделять этиотропный, патогенетический и симптоматический подход.

Этиотропное лечение. Этиотропная терапия направлена на ослабление или уничтожение инфекционного возбудителя. Для этого применяют: антибактериальные средства; противовирусные; противогрибковые средства; антипротозойные препараты.

Патогенетическая терапия. Цель патогенетического лечения состоит в блокаде звеньев патогенеза инфекционного процесса. Это достигается следующим образом: при помощи дезинтоксикационной терапии, противовоспалительного лече-

ния, иммунотерапии и иммунокоррекции; нормализации функций органов, тканей и их систем; коррекции основных параметров гомеостаза организма.

Симптоматическая терапия призвана облегчить общее состояние пациента, уменьшить или устранить у него различные симптомы инфекционного процесса, в том числе субъективно негативные ощущения. Для этого, в частности, проводят мероприятия и назначают средства, ослабляющие или ликвидирующие головную и другие виды боли, страх, нарушения сна, аппетита и др. Выбор лечебных средств, их дозировка зависят от состояния и возраста пациента, формы течения инфекционного процесса, сопутствующих заболеваний и осложнений.

Резюме

Инфекционный процесс: понятие, виды, этиология

Инфекционный процесс — типовой патологический процесс, выработанный в процессе эволюции, возникающий при взаимодействии макроорганизма с микроорганизмом и характеризующийся закономерно развивающимся в организме человека или животного комплексом патологических и защитно-приспособительных реакций на действие инфекционного агента, лежащих в основе тех или иных инфекционных болезней.

Виды инфекционного процесса: сепсис, септикопиемия, бактериемия, вирусемия, микстинфекция, реинфекция, суперинфекция, вторичная инфекция.

Причины возникновения инфекционного процесса: вирусы, бактерии, эукариоты, прионы.

Входные ворота инфекции — место проникновения микробов в макроорганизм: кожные покровы; слизистые оболочки дыхательных путей; слизистые оболочки ЖКТ; слизистая оболочка мочеполовых органов; стенки кровеносных и/или лимфатических сосудов.

Пути проникновения возбудителей инфекционных болезней в организм: пенетрация, прямой контакт, алиментарное заражение, ингаляция.

Возможные механизмы повреждения тканей инфекционными агентами, противоинфекционная резистентность

Механизмы противоинфекционной резистентности: а) неспецифическая защита — механические барьеры и бактерицидные факторы кожи и слизистых оболочек, механические барьеры и бактерицидные факторы внутренних барьеров макроорганизма, макро- и микрофаги, гуморальные бактерицидные и бактериостатические факторы; б) *специфические механизмы защиты* макроорганизма — участие иммунной системы.

Патогенез инфекционного процесса. Периоды течения

Патогенез инфекционного процесса (основные звенья): лихорадка, воспаление, гипоксия, нарушения обмена веществ, расстройства функций органов, тканей и систем.

Периоды течения инфекционных болезней: инкубационный, продромальный, разгара болезни, восстановления, разрешения болезни.

Бактериемия и септицемия. Системные реакции организма на инфекции

Бактериемия — кратковременное появление бактерий в крови. Септицемия (сепсис) — тяжелая генерализованная форма инфекционного процесса.

Системные реакции организма на инфекции — «ответ острой фазы»: характерные изменения функций важнейших защитных и регулирующих систем организма.

Вопросы и задачи для повторения

Инфекционный процесс: понятие, виды, этиология

1. Определение понятия «инфекционный процесс».
2. Основные виды инфекционного процесса.
3. Этиология инфекционного процесса.
4. Пути проникновения возбудителей инфекционных болезней в организм.
5. Основные формы взаимоотношения макро- и микроорганизма.

Возможные механизмы повреждения тканей инфекционными агентами, противоинфекционная резистентность

1. Механизмы противоинфекционной резистентности.
2. Механизмы повреждения тканей.

Патогенез инфекционного процесса. Периоды течения

1. Патогенез инфекционного процесса.
2. Периоды течения инфекционных болезней.

Бактериемия и септицемия. Системные реакции организма на инфекции

1. Бактериемия и септицемия.
2. Системные реакции организма на инфекции.

Принципы терапии инфекционного процесса

1. Подходы принципов терапии инфекционного процесса.

Задача 1

В клинику госпитализирован ребенок 14 лет с диагнозом «левосторонняя крупозная пневмония». Известно, что крупозная пневмония вызывается пневмококком. Со слов матери, ребенок не имел контакта с больными пневмонией, но за 12 часов до начала острых проявлений заболевания «окунулся» в прорубь.

1. Что явилось причиной крупозной пневмонии (инфекционный фактор или переохлаждение)?
2. Аргументируйте ваш ответ.

Задача 2

При брюшном и сыпном тифе резко выражена интоксикация, однако при сыпном тифе имеет место тахикардия, а при брюшном — брадикардия.

1. Объясните такое различие в обоих случаях.
2. Аргументируйте ваш ответ.

Патофизиология эндотелиальной дисфункции

14

14.1. Функции эндотелия 319
14.2. Эндотелиальная дисфункция 324
14.2.1. Современные представления об эндотелиальной дисфункции, причины, патогенез, последствия 324
14.2.2. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней 329
Вопросы и задачи для повторения 334

14.1. ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Сосудистый эндотелий — уникальное «эндокринное дерево», выстилающее абсолютно все органы сосудистой системы организма.

Сосудистый эндотелий, по классическому определению, представляет собой однослойный пласт специализированных клеток мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, а также сердечных полостей. По современным представлениям, эндотелий — не просто полупроницаемая мембрана, а активный эндокринный орган, самый большой в теле человека. Большая площадь сосудов, их проникновение во все органы и ткани создают предпосылки для распространения влияния эндотелия на все органы, ткани и клетки.

Эндотелий сосудов не только создает барьер между кровью и тканями, но и выполняет ряд важных регуляторных функций, синтезируя и выделяя большое количество различных биологически активных веществ, обладающих разнонаправленными функциями: про- и противовоспалительными, вазодилатирующими и вазоконстриктивными, про- и антиагрегантными, про- и антикоагулянтными, про- и антифибринолитическими, факторами пролиферации и ингибиторов роста. Наиболее важной функцией эндотелия является регуляция сосудистого тонуса.

Эндотелиальная функция — это барьер между кровью и тканями и поддержание гомеостаза путем регуляции баланса противоположно действующих биологически активных веществ.

В физиологических условиях эндотелий сосудов синтезирует главным образом факторы противосвертывания, являющиеся также вазодилататорами. Усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки, объясняется преобладание в норме вазодилатации (в ответ на стимуляцию эндотелия). Кроме того, эндотелий адсорбирует из плазмы крови многочисленные

противосвертывающие вещества и синтезирует ингибиторы агрегации, коагуляции, активаторы фибринолиза, антиадгезивные субстанции.

Важно знать

Сочетание на эндотелии антикоагулянтов и вазодилататоров в физиологических условиях является основой для адекватного кровотока, особенно в сосудах микроциркуляции.

Для различных тканей структура и свойства эндотелия специфичны.

По особенностям строения различают три основных типа эндотелиальных клеток: непрерывный (соматический); фенестрированный (висцеральный); прерывистый (синусоидный).

Непрерывный эндотелий наиболее распространен, эндотелиальные клетки плотно прилегают друг к другу, связаны между собой при помощи плотных контактов; содержат множество пиноцитозных пузырьков, участвующих в транспорте метаболитов между кровью и тканями. Эндотелий данного типа характерен для капилляров скелетных мышц, а также для капилляров, формирующих гематоэнцефалический барьер. В эндотелии обнаружены рецепторы, чувствительные ко многим биологическим активным веществам (БАВ), синтезируемым местно и циркулирующим в крови. Эндотелий очень чувствителен к БАВ тромбоцитарного происхождения, которые выделяются из тромбоцитов при их активации (серотонин, АДФ, тромбин, тромбопластин и др.). Эндотелий реагирует также на продукты обмена веществ и сдвиги гомеостаза (продукты перекисного окисления липидов, цитокиновый дисбаланс, токсины).

Важно знать

Среди сосудорасширяющих БАВ эндотелия основное место по выраженности и распространенности эффекта занимает NO, образующийся из L-аргинина под влиянием фермента NO-синтазы.

Одним из стимулов, активирующих NO-синтазу и образование NO, является механическое растяжение стенки сосудов. Активация фермента и синтез NO осуществляются при действии ацетилхолина, адреномедуллина, гистамина, брадикинина, АТФ на мембранные рецепторы эндотелиоцитов, а также в результате повышения в клетке эндотелия концентрации ионизированного Ca^{2+}.

NO-синтаза, помимо образования NO, стимулирует синтез некоторых цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-3, α-интерферона), тогда как другие цитокины (ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10), напротив, подавляют активацию фермента. Эндокринная функция эндотелия не ограничивается выработкой NO. В эндотелии обнаружены активные вещества, действующие как антагонистично, так и синергично NO. Таким образом, клетки эндотелия (эндотелиоциты) обладают разносторонними эндокринными свойствами, что характерно для диффузной эндокринной системы, вырабатывающей гистогормоны. Вырабатывая различные БАВ, эндотелий принимает непосредственное участие в поддержании сосудистого тонуса, атромбогенности сосу-

дистой стенки, регуляции тромбоцитарного и плазменного гемостаза, участвует в процессах воспаления и ангиогенеза.

Если целостность эндотелия сохранена и функции его не нарушены, то преобладает его вазодилатирующее, антикоагулянтное, противовоспалительное действие. Однако при повреждении эндотелия динамическое равновесие сдвигается в противоположную сторону за счет нарушения выработки вазоактивных веществ.

Стратегическое местоположение эндотелия позволяет ему быть чувствительным к изменениям в системе гемодинамики, сигналам, переносимым кровью, и сигналам подлежащих тканей. Сбалансированное выделение биологически активных веществ обеспечивает поддержание гомеостаза.

Биологически активные вещества, вырабатываемые эндотелием, действуют в основном паракринно (на соседние клетки) и аутокринно-паракринно (на эндотелий), но сосудистая стенка — структура динамичная. Ее эндотелий постоянно обновляется, отжившие фрагменты вместе с биологически активными веществами попадают в кровь, разносятся по всему организму и могут оказывать влияние на системный кровоток. Об активности эндотелия можно судить по содержанию его биологически активных веществ в крови.

Вещества, синтезируемые эндотелиоцитами и регулирующие их функцию

1. Факторы, регулирующие тонус гладкой мускулатуры сосудов:
   - *констрикторы* — эндотелин, ангиотензин II, тромбоксан A_2;
   - *дилататоры* — NO, простациклин (PCI_2), эндотелиальный фактор деполяризации (EDHF).
2. Факторы гемостаза:
   - *антитромбогенные* — NO, тканевый активатор плазминогена, простациклин (PCI_2);
   - *протромбогенные* — тромбоцитарный фактор роста (PDGF), ингибитор активатора плазминогена, фактор фон Виллебранда, ангиотензин IV, эндотелин-1.
3. Факторы, влияющие на рост и пролиферацию клеток:
   - *стимуляторы* — эндотелин-1, ангиотензин II, супероксидные радикалы;
   - *ингибиторы* — NO, простациклин (PCI_2), С-натрийуретический пептид.
4. Факторы, влияющие на воспаление:
   - *стимуляторы* — фактор некроза опухоли (ФНО-α), супероксидные радикалы;
   - *ингибиторы* — NO, С-натрийуретический пептид.

Важнейшие функции эндотелия и механизмы их осуществляющие:

- поддержание гемоваскулярного гомеостаза;
- регуляция гемостаза;
- модуляция воспаления;
- регуляция сосудистого тонуса и проницаемости сосудов.

Эндотелий сосудов выполняет ряд функций (*табл. 14.1*), важнейшими из которых являются регуляция сосудистого тонуса и сбалансированное выделение биологически активных веществ, определяющих целостную работу системы кровообращения.

Табл. 14.1. Основные функции сосудистого эндотелия и механизмы, их осуществляющие

Функция эндотелия	Основной механизм
Атромбогенность сосудистой стенки	NO, $PG1_2$, t-PA, экто-АДФаза, тромбомодулин, аннексин-II
Тромбогенность сосудистой стенки	PAI-1, PAI-2, фактора фон Виллебранда, тканевой тромбопластин
Регуляция адгезии тромбоцитов	P-селектин, E-селектин, ICAM-1, VCAM-1
Регуляция тонуса сосудов	NO, $PG1_2$, EDHF, эндотелин-1
Регуляция роста сосудов	VEGF, EGFb, ангиостатины
Репарация васкулярного повреждения	Эндотелиальные прогениторные клетки, эндотелиальные активированные микрочастицы

Примечание: t-PA — тканевой активатор плазминогена (*tissue-type plasminogen activator*); ICAM-1 — молекула 1 межклеточной адгезии (*intercellular adhesion molecule-1*); VCAM-1 — молекула 1 адгезии сосудистых клеток (*vascularization cellular adhesion molecule-1*); VEGF — васкулярный эндотелиальный фактор роста (*vascular endothelial growth factor*); FGFb — фактор роста фибробластов (*fibroblast growth factor b*); PAI — ингибитор активатора плазминогена (*plasminogen activator inhibitor*).

Функции эндотелия модулируются комплексом взаимосвязанных аутопаракринных факторов. В настоящее время большое внимание придают эндотелий-зависимым механизмам регуляции сосудистого тонуса (в частности, NO) и структуре васкулярного микроокружения. В физиологических условиях преобладает освобождение вазорелаксирующих факторов, которые за счет низкого уровня NO поддерживают состояние вазодилатации. При этом NO оказывает разнообразное биологическое влияние, часто зависящее от вида ткани (*рис. 14.1*).

Источник NO — условно незаменимая алифатическая аминокислота аргинин, которая в физиологических условиях у взрослых вырабатывается в достаточном

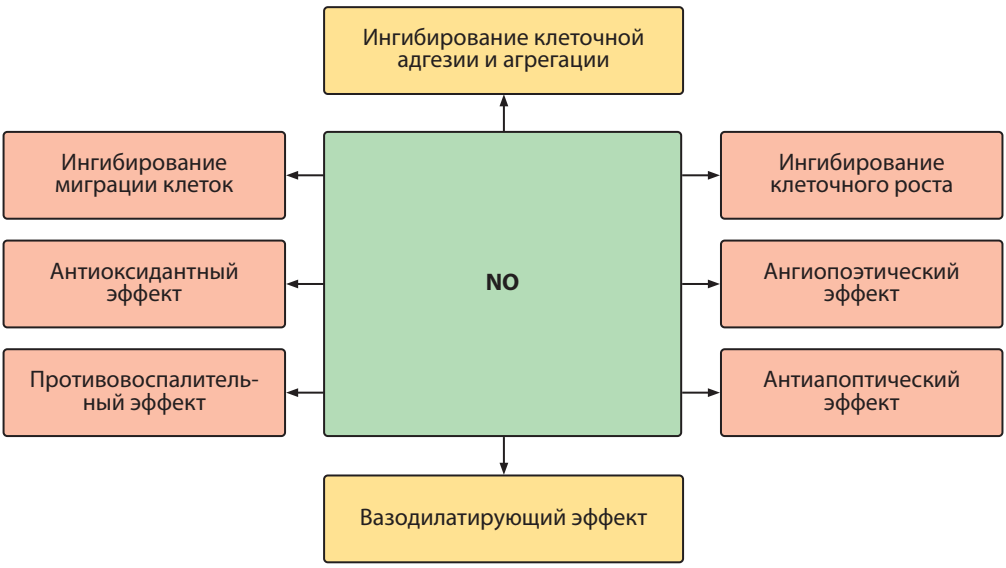


Рис. 14.1. Биологические эффекты NO

количестве. В то же время у детей, подростков, лиц пожилого возраста и больных людей синтез аргинина часто недостаточен. Биосинтез аргинина осуществляется из цитруллина под воздействием аргининсукцинатсинтазы и аргининсукцинатлиазы. L-аргинин — один из ключевых метаболитов в процессах азотистого обмена и субстрат NO-синтаз в синтезе NO.

Кроме того, в эндотелии обнаружена собственная ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Эндотелий секретирует митогены, участвует в ангиогенезе, балансе жидкости, обмене компонентов межклеточного матрикса. Эти функции эндотелий сосудов осуществляет путем синтеза и выделения большого количества различных биологически активных веществ.

Существует два варианта секреции эндотелием биологически активных веществ:

- базальная, или постоянная, секреция;
- стимулированная секреция (выделение биологически активных веществ в ответ на стимуляцию или повреждение эндотелия).

К основным факторам, *стимулирующим секреторную активность* эндотелия, относятся:

- изменение скорости кровотока;
- циркулирующие и/или «внутристеночные» нейрогормоны и медиаторы (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, аденозин, гистамин и др.);
- тромбоцитарные факторы (серотонин, аденозиндифосфат, тромбин);
- гипоксия.

По скорости образования в эндотелии различных факторов (что связано во многом и с их структурой), а также по преимущественному *направлению секреции* этих веществ (внутриклеточная или внеклеточная) вещества эндотелиального происхождения можно разделить на следующие группы.

1. Факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь (NO, простациклин).

2. Факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (фактор фон Виллебранда, тканевой активатор плазминогена). Эти факторы могут попадать в кровь не только при стимуляции эндотелия, но и при его активации и повреждении.

Причины изменения физиологического баланса в организме:

- нарушение кровотока;
- гипоксия;
- повышение системного и внутрипочечного давления;
- гипергомоцистеинемия;
- усиление процессов перекисного окисления липидов.

Эндотелий сосудов чрезвычайно раним, однако исследователи отмечают его огромные компенсаторные возможности при нарушении физиологических условий.

К факторам риска *повреждения эндотелия* относят гиперхолестеринемию, гипергомоцистеинемию, повышенный уровень цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО-α).

14.2. ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

14.2.1. Современные представления об эндотелиальной дисфункции, причины, патогенез, последствия

Эндотелиальная дисфункция — типовой патологический процесс, связанный с потерей эндотелием барьерных свойств и способности поддерживать баланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелий-зависимых процессов

Необходимо запомнить

Дисфункция сосудистых клеток нарушает функциональный баланс и предрасполагает сосуды к вазоконстрикции, адгезии лейкоцитов, активации тромбоцитов, митогенезу и воспалению.

Впервые эндотелиальная дисфункция была описана в 1990 г. на сосудах предплечья человека при гипертонической болезни и определялась как парадоксальная реакция определенных участков артерий, в основном коронарных, выражающаяся нарушением вазодилатации при действии специфических стимулов, таких как ацетилхолин или брадикинин.

В последующем был установлен системный характер этого феномена, включающий не только уменьшение вазодилатации, но и провоспалительное и протромботическое состояние, связанное с дисфункцией эндотелия. Механизмы, участвующие в уменьшении вазодилатационных ответов при эндотелиальной дисфункции, включают снижение синтеза NO, оксидативный стресс, а также уменьшение продукции гиперполяризующего фактора.

В соответствии с современными представлениями, дисфункцию эндотелия определяют как аномальную, преимущественно вазоконстрикторную, аутопаракринную реакцию сосудистой стенки в ответ на влияние различных по своему происхождению потенциально вазодилатирующих факторов — механических, инфекционных, обменных, иммунокомплексных.

Современное представление об эндотелиальной дисфункции можно отразить в виде трех взаимодополняющих процессов:

- смещение равновесия регуляторов-антагонистов;
- нарушение реципрокных взаимодействий в системах с обратной связью;
- образование метаболических и регуляторных «порочных кругов», изменяющих функциональное состояние эндотелиальных клеток, что приводит к нарушению функций тканей и органов.

Причины дисфункции эндотелия:

- гемодинамические факторы (артериальная гипертензия);
- активация свободнорадикальных процессов;
- дислипопротеинемия;
- экзогенные и эндогенные интоксикации;

- инфекционные агенты (вирус герпеса);
- иммунные комплексы;
- измененный уровень гормонов (адреналин повышен, инсулин снижен);
- гипергомоцистеинемия;
- гиперхолистеринемия (общий холестерин — больше 5,2 ммоль/л).

Дисфункция эндотелия может быть *самостоятельной причиной* нарушения кровообращения в органе, поскольку нередко провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов.

Дисфункция эндотелия может стать результатом *нарушения регионарного кровообращения* (ишемия, венозный застой).

Патогенез эндотелиальной дисфункции. Центральную роль в возникновении эндотелиальной дисфункции играет нарушение биодоступности NO вследствие недостаточной его продукции из L-аргинина, повышенной деградации или ухудшения диффузии к клеткам-мишеням. Наибольшее значение в снижении эндотелий-зависимой вазодилатации придают внутриклеточному оксидативному стрессу. Установлено, что свободнорадикальное окисление резко снижает продукцию эндотелиоцитами NO, который подвергается деградации супероксид- и пероксид-анионами. Пероксид-анион (O_2^-) способен быстро реагировать с NO и образовывать чрезвычайно реактогенное промежуточное соединение пероксинитрит (ONOO). Последний модифицируется в пероксинитровую кислоту, которая, будучи нестойким соединением, образует гидроксильный радикал (OH^-). Эта реакция лежит в основе процессов окисления липидов мембран сосудистой стенки и форменных элементов крови. Однако активация локальной РААС способствует индукции дисфункции эндотелия путем накопления в эндотелии эндоперекисей главным образом через ангиотензин II-опосредованную активацию аденозиндифосфата.

Таким образом, нарушение функции эндотелия является вторичным по отношению к активации оксидаз.

Большое значение в механизме развития эндотелиальной дисфункции имеют продукция мощных вазоконстрикторов (эндопероксиды, эндотелины, ангиотензин II), а также цитокинов и ФНО, которые подавляют продукцию NO.

Предполагается, что ведущую роль в нарушении функции эндотелия играет избыточная продукция вазоконстрикторов — эндотелинов, опосредующих некотролируемый кальциевый ток, который стимулирует все фазы гемостаза, начиная с агрегации тромбоцитов и заканчивая образованием красного тромба, сокращение и рост гладких мышц сосудов, приводящие к утолщению стенки сосудов и уменьшению их в диаметре — вазоконстрикции, способствуя формированию аномального ответа сосуда на действующие физиологические стимулы.

Не исключено, что генетический полиморфизм эндотелиальной NO-синтазы, нарушения его экспрессии, разобщение эндотелиального протеина G и рецепторов к NO-синтазе, а также супрессия ее активности и инактивация продуцируемого эндотелиоцитами NO продуктами свободнорадикального окисления липидов и белков могут рассматриваться в качестве дополнительных факторов формирования эндотелиальной дисфункции.

При повреждении эндотелия сосудов блокируется синтез вазодилататоров (простациклин, брадикинин, NO), вследствие чего нарушается эндотелий-зависимая дилатация, происходит обнажение мышечно-эластической мембраны сосудов с расположенными на ней рецепторами и вазоконстрикторами, что приводит к повышению чувствительности сосудов к вазоактивным веществам, и запускаются реакции агрегации, свертывания, препятствующие кровопотере. Возникает генерализованный спазм сосудов, неустраняемый их денервацией. Прекращается образование антиагрегантов.

При кратковременном действии повреждающих агентов эндотелий продолжает выполнять защитную функцию, препятствуя кровопотере. Но при продолжительном повреждении эндотелий начинает играть ключевую роль в патогенезе ряда системных патологий (атеросклероз, гипертония, инсульты, инфаркты, легочная гипертензия, сердечная недостаточность, дилатационная кардиомиопатия, ожирение, гиперлипидемия, сахарный диабет, гипергомоцистеинемия и др.).

Это объясняется участием эндотелия в активизации ренин-ангиотензиновой и симпатической систем, переключением активности эндотелия на синтез оксидантов, вазоконстрикторов, агрегантов и тромбогенных факторов, а также уменьшением деактивации эндотелиальных биологически активных веществ из-за повреждения эндотелия некоторых сосудистых областей.

При длительном воздействии повреждающих факторов на эндотелий (таких как гипоксия, токсины, иммунные комплексы, медиаторы воспаления, гемодинамическая перегрузка и т.д.) происходят активация и повреждение эндотелиальных клеток, приводящие впоследствии к патологическому ответу даже на обычные стимулы в виде вазоконстрикции, тромбообразования, усиления клеточной пролиферации, гиперкоагуляции с внутрисосудистым отложением фибриногена, нарушением микрогемореологии (повышение проницаемости сосудов ведет к развитию гиповолемии, задержке большого количества жидкости в интерстиции). Чем дольше сохраняется патологический ответ на раздражающие стимулы, тем быстрее происходят хронизация процесса и стабилизация необратимых явлений. Таким образом, хроническая активация эндотелия может приводить к формированию «порочного круга» и эндотелиальной дисфункции, обусловливающей клиническую картину гипертензивных нарушений.

С учетом сказанного можно выделить *четыре механизма эндотелиальной дисфункции:*

1. Нарушение биодоступности NO вследствие:
   - снижения синтеза NO при инактивации NO-синтазы;
   - уменьшения плотности на поверхности эндотелиальных клеток мускариновых и брадикининовых рецепторов, раздражение которых в норме приводит к образованию NO;
   - разрушения NO прежде чем вещество достигнет места своего действия (во время оксидативного стресса).
2. Повышение активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) на поверхности эндотелиальных клеток.

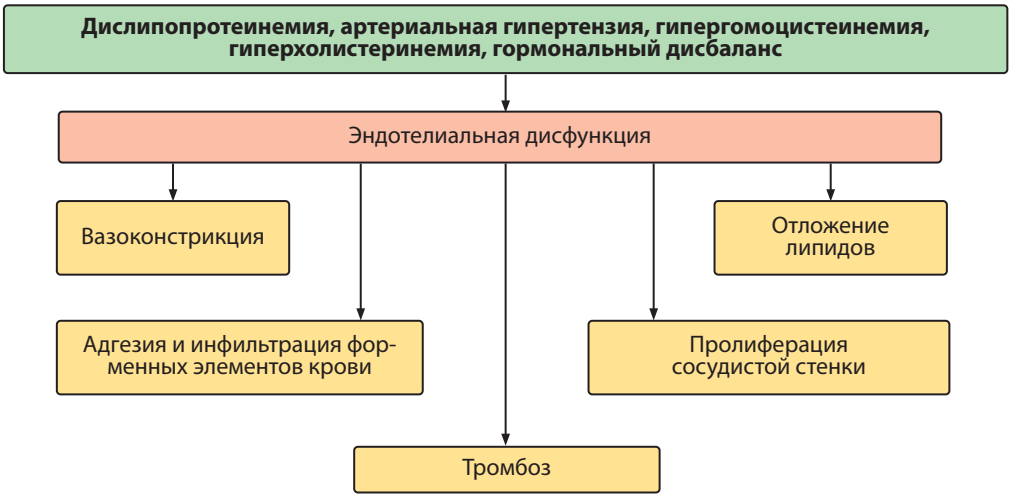


Рис. 14.2. Последствия эндотелиальной дисфункции

3. Усиление выработки эндотелиальными клетками эндотелина-1 и других вазоконстрикторных субстанций.
4. Нарушение целостности эндотелия, появление в интиме участков, лишенных эндотелиальной выстилки (деэндотелизация), в результате чего циркулирующие биологически активные вещества, непосредственно взаимодействуя с гладкомышечными клетками, вызывают их сокращение.

К каким ***последствиям*** может привести эндотелиальная дисфункция, представлено на *рис. 14.2*.

Дисфункция эндотелия проявляется:

- повышением проницаемости эндотелия для липопротеидов, компонентов плазмы и клеток крови;
- нарушением баланса вазоактивных медиаторов, которое приводит к нарушению регуляции сосудистого тонуса;
- экспрессией адгезивных молекул для лейкоцитов, приводящей к миграции лейкоцитов (сначала моноцитов, затем лимфоцитов) в стенку артерии;
- изменением антитромботических свойств на протромботические (увеличением секреции прокоагулянтных и сосудосуживающих факторов на поверхности эндотелиоцитов);
- повышением образования микрофрагментов эндотелия;
- снижением мобилизации циркулирующих клеток-предшественников эндотелиоцитов и нарушением их регенеративных функций.

Дисфункция эндотелия может привести к структурным повреждениям в организме: ускорению апоптоза, некрозу, десквамации эндотелиоцитов.

Однако функциональные изменения эндотелия, как правило, предшествуют морфологическим изменениям в сосудистой стенке.

Выделяют **четыре формы эндотелиальной дисфункции***:* вазомоторную, тромбофилическую, адгезивную и ангиогенную.

1. *Вазомоторная форма эндотелиальной дисфункции* обусловлена нарушением соотношения между эндотелиальными вазоконстрикторами и вазодилататорами и имеет значение в механизмах как системного повышения артериального давления, так и локального ангиоспазма. Некоторые из вазоактивных веществ, вырабатываемых эндотелием, невозможно четко отнести к вазодилататорам или вазоконстрикторам, что обусловлено существованием нескольких типов рецепторов к этим субстанциям. Одни типы рецепторов опосредуют сосудосуживающие реакции, другие — сосудорасширяющие. Иногда активация рецепторов одного типа, расположенных на эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, дает противоположные результаты. Согласно принципу антагонистической регуляции, образование вазоконстриктивных веществ, как правило, сопряжено со стимуляцией синтеза вазодилататоров.

Результирующий эффект (сосудосуживающий или сосудорасширяющий) вазоактивных веществ находится в зависимости от их концентрации, а также типа и локализации сосудов, что объясняется неравномерным распределением рецепторов в артериях, артериолах, венулах и даже в однотипных сосудах разных регионов.

2. *Тромбофилическая форма эндотелиальной дисфункции* обусловлена нарушением соотношения тромбогенных и атромбогенных веществ, образующихся в эндотелии и участвующих в гемостазе или влияющих на этот процесс. В физиологических условиях образование атромбогенных веществ в эндотелии преобладает над образованием тромбогенных, что обеспечивает сохранение жидкого состояния крови при повреждениях сосудистой стенки. Тромбофилическая форма эндотелиальной дисфункции может привести к развитию сосудистой тромбофилии и тромбообразованию. Значительное снижение тромборезистентности сосудов происходит при атеросклерозе, артериальной гипертензии, сахарном диабете, опухолевых заболеваниях.

3. *Адгезивная форма эндотелиальной дисфункции* обусловлена нарушением взаимодействия лейкоцитов и эндотелия — постоянно протекающего физиологического процесса, осуществляющегося при участии специальных адгезивных молекул. На люминальной поверхности эндотелиоцитов представлены P- и E-селектины, молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1). Экспрессия молекул адгезии происходит под влиянием медиаторов воспаления, противовоспалительных цитокинов, тромбина и других стимулов. При участии P- и E-селектинов осуществляются задержка и неполная остановка лейкоцитов, а ICAM-1 и VCAM-1, взаимодействуя с соответствующими лигандами лейкоцитов, обеспечивают их адгезию. Повышение адгезивности эндотелия и неконтролируемая адгезия лейкоцитов имеют большое значение в патогенезе воспаления при атеросклерозе и других патологических процессах.

4. *Ангиогенная форма эндотелиальной дисфункции* связана с нарушением неоангиогенеза — процесса, в котором выделяют несколько стадий: увеличение проницаемости эндотелия и разрушение базальной мембраны, миграция эндотелиальных клеток, пролиферация и созревание эндотелиальных клеток, ремоделирование сосудов. На различных этапах ангиогенеза чрезвычайно важную

роль играют факторы, образующиеся в эндотелии: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), эндотелиальный фактор роста (EGF); кроме того, на поверхности эндотелия есть рецепторы, с которыми взаимодействуют регуляторы ангиогенеза (ангиопоэтины, ангиостатин, вазостатин и др.), образующиеся в других клетках. Нарушение регуляции неоангиогенеза или стимуляция этого процесса вне связи с функциональными потребностями могут привести к тяжелым последствиям.

Маркеры эндотелиальной дисфункции:

- снижение эндотелиального синтеза NO;
- повышение уровней эндотелина-1, циркулирующего фактора фон Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена, гомоцистеина, тромбомодулина, растворимой молекулы сосудистой межклеточной адгезии B1, С-реактивного белка, микроальбуминурия и др.

14.2.2. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней

К настоящему времени накоплены данные об участии эндотелия в возникновении и развитии различных патологических состояний. Это обусловлено не только его участием в регуляции сосудистого тонуса, но и непосредственным влиянием на процессы атерогенеза, тромбообразования, защиты целостности сосудистой стенки.

Эндотелиальную дисфункцию рассматривают как патологический процесс в эндотелии, в основе которого лежит нарушение синтеза эндотелиальных факторов. В результате эндотелий не в состоянии обеспечить гемореологический баланс крови, что приводит к нарушению функций органов и систем.

Важно знать

Эндотелиальная дисфункция как типовой патологический процесс является ключевым звеном в патогенезе многих заболеваний и их осложнений.

В настоящее время доказана роль дисфункции эндотелия в развитии таких хронических болезней как атеросклероз, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, воспалительные заболевания кишечника и др. (*рис. 14.3*).

Эндотелиальная дисфункция при этом, как правило, носит системный характер и обнаруживается не только в крупных сосудах, но и в микроциркуляторном русле.

Патогенетическая роль эндотелиальной дисфункции при хронической сердечной недостаточности. Среди известных механизмов участия эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронической сердечной недостаточности выделяют:

1. Повышение активности эндотелиального АТФ, сопровождающееся увеличением синтеза ангиотензина II.

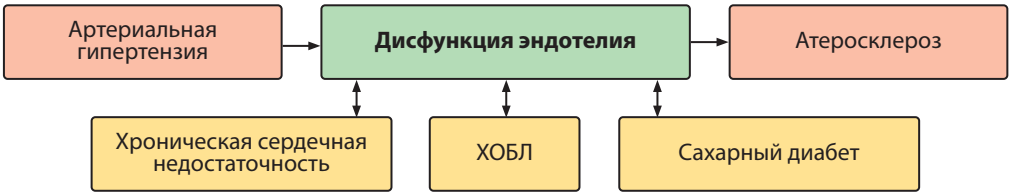


Рис. 14.3. Эндотелиальная дисфункция как ключевое звено в патогенезе хронических заболеваний

2. Подавление экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (фермент NO-синтаза), снижение синтеза NO, обусловленные:
   - хроническим снижением кровотока;
   - повышением уровня провоспалительных цитокинов и ФНО, подавляющих синтез NO;
   - повышением концентрации свободных радикалов, инактивирующих эндотелиальный фактор релаксации (ЭФР)-NO;
   - повышением уровня циклооксигеназозависимых эндотелиальных факторов констрикции, препятствующих дилатирующему влиянию ЭФР-NO;
   - снижением чувствительности и регулирующего влияния мускариновых рецепторов.
3. Повышение уровня эндотелина-1, оказывающего вазоконстрикторное и пролиферативное действие.

Патогенетическая роль эндотелиальной дисфункции при атеросклерозе. Эндотелиальная дисфункция — важное звено в сложном механизме развития и прогрессирования атеросклероза, ключевого звена патогенеза большинства сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, а также инсульта. С современных позиций нарушение тонкого баланса между гуморальными факторами, оказывающими потенциальное защитное действие (NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландины), и факторами, повреждающими стенку сосуда (эндотелин-1, тромбоксан A_2, супероксиданион), определяющими тромбогенность сосудистой стенки, воспалительные изменения, вазореактивность и стабильность атеросклеротической бляшки, напрямую или косвенно может явиться начальным этапом в развитии и прогрессировании атеросклероза.

In vitro установлено снижение продукции NO в клетках эндотелия при гиперхолестеринемии, что обусловливает свободнорадикальное повреждение клеточных мембран. Окисленные ЛПНП усиливают экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, приводя к моноцитарной инфильтрации субэндотелия.

При эндотелиальной дисфункции нарушается баланс между гуморальными факторами, оказывающими защитное действие (NO, простангландин), и факторами, повреждающими стенку сосуда (эндотелин-1, тромбоксан A_2, супероксид-анион). Одними из наиболее существенных звеньев, повреждающихся в эндотелии при атеросклерозе, являются нарушение в системе NO и угнетение NOS под влиянием повышенного уровня холестерина и ЛПНП. Происходит аккумуляция холестерина ЛПНП на стенках сосудов. Липопротеиды низкой плотности окисля-

ются; следствием такой реакции является высвобождение кислородных радикалов, которые, взаимодействуя с уже окисленными ЛПНП, могут еще более усиливать высвобождение радикалов кислорода. Создается своего рода порочный круг. Таким образом, эндотелий оказывается под постоянным воздействием окислительного стресса, что приводит к усиленному разложению NO кислородными радикалами и ослаблению вазодилатации.

В итоге эндотелиальная дисфункция реализуется в изменении структуры сосудистой стенки или сосудистом ремоделировании в виде утолщения медии сосуда, уменьшении просвета сосуда и внеклеточного матрикса. В крупных сосудах снижается эластичность стенки, толщина которой увеличивается, наступает лейкоцитарная инфильтрация, что предрасполагает к развитию и прогрессированию атеросклероза. Дефицит NO ускоряет развитие атеросклеротической бляшки от липидного пятна до трещины атеросклеротической бляшки и развития атеротромбоза.

Развившаяся при этом эндотелиальная дисфункция обусловливает вазоконстрикцию, повышенный клеточный рост, пролиферацию гладкомышечных клеток, накопление в них липидов, адгезию тромбоцитов крови, тромбообразование в сосудах и агрегацию. Эндотелин-1 играет важную роль в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки, что подтверждается результатами обследования больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда.

Патогенетическая роль эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии. В настоящее время эндотелиальную дисфункцию рассматривают в качестве основного механизма формирования артериальной гипертензии.

Повышение системного артериального давления сопровождается увеличением внутрикапиллярного давления. Повышенное интрамуральное давление стимулирует образование свободных радикалов, в особенности супероксидного аниона, который, связываясь с вырабатываемым эндотелием NO, снижает его биодоступность и приводит к образованию пероксинитрита, обладающего цитотоксическим действием на эндотелиальную клетку и активирущего митогенез гладкомышечных клеток, что стимулирует рост гладкомышечных клеток.

При артериальной гипертензии одним из главных факторов развития эндотелиальной дисфункции является гемодинамический, который ухудшает эндотелий-зависимое расслабление вследствие уменьшения синтеза NO при сохраненной или увеличенной продукции вазоконстрикторов (эндотелина-1, ангиотензина II), ускоренной его деградации и изменении цитоархитектоники сосудов. Так, уровень эндотелина-1 в плазме крови у больных с артериальной гипертензией уже на начальных стадиях заболевания достоверно превышает таковой у здоровых лиц. Наибольшее значение в уменьшении выраженности эндотелий-зависимой вазодилатации придают внутриклеточному оксидантному стрессу, так как свободнорадикальное окисление резко снижает продукцию NO эндотелиоцитами. С эндотелиальной дисфункцией, препятствующей нормальной регуляции мозгового кровообращения, у больных с артериальной гипертензией также связывают высокий риск цереброваскулярных осложнений, следствием чего являются энцефалопатия, транзиторные ишемические атаки и ишемический инсульт.

Патогенетическая роль эндотелиальной дисфункции при синдроме инсулинорезистентности. Эндотелиальная дисфункция проявляется снижением синтеза вазодилатирующих и повышением вазоконстрикторных факторов в ответ на увеличение напряжения сдвига крови, что в норме служит протекторным механизмом при увеличении скорости и объема кровотока. Гиперинсулинемия, помимо того, что способствует накоплению в эндотелии ионов натрия и кальция, приводит к повышению продукции факторов роста, активных в отношении как самих эндотелиоцитов, так и в отношении гладких и поперечно-полосатых миоцитов, что усиливает ремоделирование сердца и сосудов. Кроме этого, в эндотелии наблюдается снижение синтеза простациклина, NO, адреномедуллина, брадикинина.

Есть две точки зрения на проблему дисфункции эндотелия при инсулинорезистентности. Сторонники первой считают, что дисфункция эндотелия вторична по отношению к имеющейся инсулинорезистентности, являясь следствием гипергликемии, артериальной гипертензии, дислипидемии. Их противники утверждают, что эндотелиальная дисфункция является не следствием, а причиной развития инсулинорезистентности и связанных с ней состояний, препятствуя попаданию инсулина в межклеточное пространство. Однако значительная роль эндотелиальной дисфункции в порочном круге формирования инсулинорезистентности бесспорна.

Эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что дисфункция эндотелиоцитов играет ведущую роль в нарушениях сосудистого тонуса и развитии атеросклеротических поражений артерий у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Нарушение функции эндотелия является одним из основных факторов развития макро- и микрососудистых осложнений у пациентов с СД2 (инсульт, инфаркт), а также в прогрессировании микрососудистых диабетических осложнений (нефропатия и ретинопатия). Тяжесть эндотелиальных нарушений может быть одним из прогностических маркеров тяжести течения ишемической болезни сердца у пациентов с СД2.

Механизм участия дисфункции эндотелия в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений при СД2 связан не только с регуляцией сосудистого тонуса, но и с участием в процессах атерогенеза, тромбообразования, защиты целостности сосудистой стенки. Дисфункция эндотелия при СД2 приводит к морфологически более раннему развитию и быстрому прогрессированию атеросклеротических изменений в сосудистой системе и симметричности поражения дистально расположенных артерий среднего и малого калибра.

Патогенез этих заболеваний и их осложнений связан с дисбалансом биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием (*рис. 14.4*).

При сахарном диабете дисфункция эндотелия развивается довольно рано. Увеличивается концентрация активных форм кислорода, которые инициируют процессы перекисного окисления липидов, играющие роль в гломерулярном и тубулярном поражении, развитии функциональных и патоморфологических изменений сосудистой стенки. В условиях окислительного стресса нарушается биодоступность одного из важнейших вазодилатирующих факторов — NO. В условиях гипергликемии при действии БАВ, таких как гистамин, провоспалительные цитокины, активированные фрагменты системы комплимента и др., из эндотелиоци-

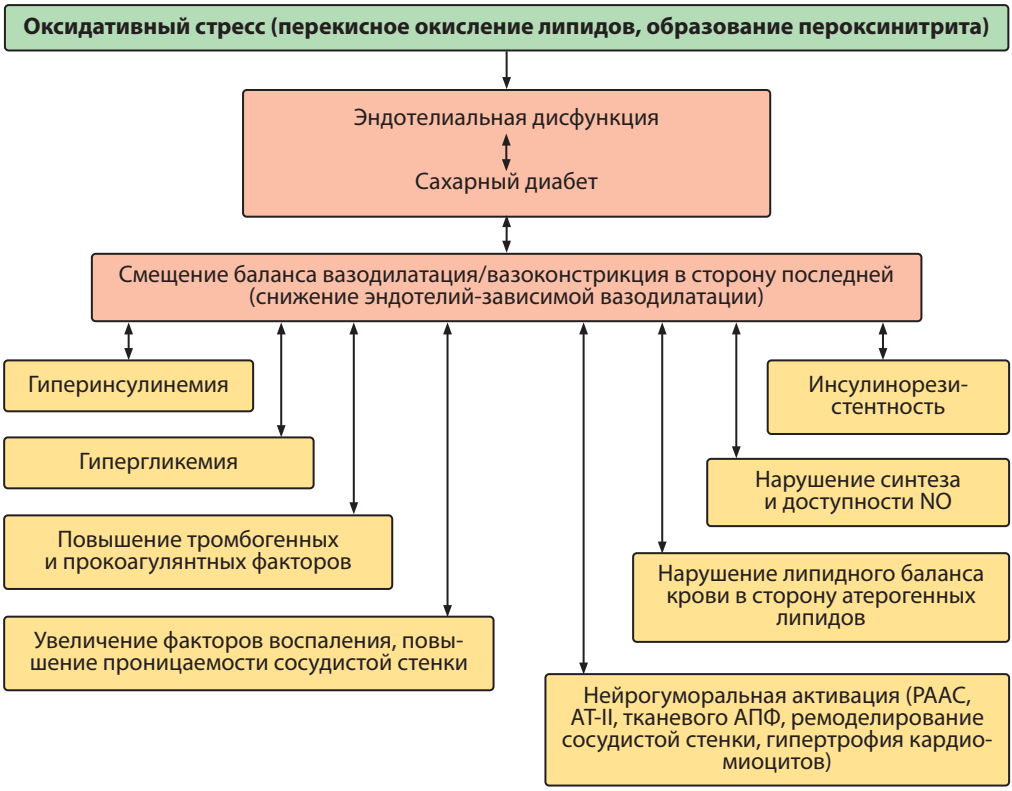


Рис. 14.4. Патогенез эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете

тов высвобождается один из молекулярных маркеров стимуляции и повреждения эндотелия — фактор фон Виллебранда, и, как следствие, усиливается эндотелиальная дисфункция. Коррекция дисфункции эндотелия снижает частоту развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений при сахарном диабете.

Резюме

Функции эндотелия

Сосудистый эндотелий — уникальное «эндокринное дерево», выстилающее абсолютно все органы сосудистой системы организма.

Эндотелиальная функция — это барьер между кровью и тканями и поддержание гомеостаза путем регуляции баланса противоположно действующих биологически активных веществ.

Биологически активные вещества, вырабатываемые эндотелием, действуют в основном паракринно (на соседние клетки) и аутокринно-паракринно (на эндотелий).

Важнейшие функции эндотелия: поддержание гемоваскулярного гомеостаза, регуляция гемостаза, модуляция воспаления, регуляция сосудистого тонуса и проницаемости сосудов.

Эндотелиальная дисфункция

Эндотелиальная дисфункция — типовой патологический процесс, связанный с потерей эндотелием барьерных свойств и способности поддерживать баланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелий-зависимых процессов.

Выделяют четыре механизма эндотелиальной дисфункции: нарушение биодоступности NO; повышение активности ангиотензинпревращающего фермента на поверхности эндотелиальных клеток; усиление выработки эндотелиальными клетками эндотелина-1 и других вазоконстрикторных субстанций; нарушение целостности эндотелия, появление в интиме участков, лишенных эндотелиальной выстилки (деэндотелизация), в результате чего циркулирующие биологически активные вещества, непосредственно взаимодействуя с гладкомышечными клетками, вызывают их сокращение.

При продолжительном повреждении эндотелий начинает играть ключевую роль в патогенезе ряда системных патологий (атеросклероз, гипертония, инсульты, инфаркты, легочная гипертензия, сердечная недостаточность, дилатационная кардиомиопатия, ожирение, гиперлипидемия, сахарный диабет и др.).

Вопросы и задачи для повторения

Функции эндотелия

1. Определение понятия «эндотелиальная функция».
2. Биологически активные вещества, вырабатываемые эндотелием.
3. Важнейшие функции эндотелия и механизмы, их осуществляющие.

Эндотелиальная дисфункция

1. Определение понятия «эндотелиальная дисфункция».
2. Причины дисфункции эндотелия.
3. Патогенез эндотелиальной дисфункции.
4. Роль эндотелиальной дисфункции при хронической сердечной недостаточности.
5. Роль эндотелиальной дисфункции при атеросклерозе.
6. Роль эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии.
7. Роль эндотелиальной дисфункции при синдроме инсулинорезистентности.
8. Роль эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете.

Задача 1

Важное значение в механизме развития эндотелиальной дисфункции играет избыточная продукция вазоконстрикторов.

Перечислите основные патогенетические звенья избыточной продукции вазоконстрикторов

Задача 2

Эдотелиальная дисфункция играет ключевую роль в патогенезе ряда гипертензивных нарушений (гипертония, легочная гипертензия).

Объясните патогенез этих нарушений.

Гипоксия

15

15.1. Общее понятие о гипоксии 335
15.1.1. Классификация и механизмы развития гипоксических состояний 336
15.1.2. Экзогенная гипоксия 337
15.1.3. Эндогенная гипоксия 340
15.2. Общий патогенез гипоксии 345
15.3. Компенсаторно-приспособительные реакции при гипоксии 346
15.4. Нарушения в организме при гипоксии 348
15.5. Основные принципы профилактики и терапии гипоксических состояний 351
Вопросы и задачи для повторения 353

15.1. ОБЩЕЕ ПОНЯТИЕ О ГИПОКСИИ

Необходимым условием нормальной жизнедеятельности любой биологической структуры является непрерывное потребление достаточного количества энергии. Эта энергия расходуется на пластические процессы, т.е. на сохранение и обновление элементов, входящих в состав данной структуры, и на обеспечение ее функций.

Все животные, являющиеся гетеротрофами, получают необходимую им энергию из химических связей поступающих с пищей углеводов, жиров и белков (одной из форм аккумуляции энергии термоядерных процессов, происходящих на солнце). Однако клетки животных организмов не способны непосредственно использовать энергию, содержащуюся в химических связях питательных веществ. Эти вещества (получившие в данном случае название *субстратов*) должны предварительно пройти многочисленные превращения, совокупность которых называется *биологическим окислением.* В результате биологического окисления энергия субстратов переходит в своеобразную легко утилизируемую форму фосфатных связей макроэргических соединений, среди которых ключевое место занимает АТФ.

Основная часть макроэргов образуется в митохондриях, в которых происходит сопряженное с фосфорилированием окисление субстратов, для чего, очевидно, необходим кислород. Следовательно, для нормального энергообеспечения жизненных процессов необходимо, чтобы в митохондрии постоянно поступало достаточное количество субстратов и кислорода, происходила эффективная их утилизация и непрерывно образовывались достаточные количества АТФ, компенсирующее ее непрерывный расход.

В нормальных условиях такое соответствие обычно соблюдается, что обеспечивается координированной деятельностью многочисленных регуляторных механизмов разных уровней, относящихся к различным физиологическим системам и биохимическим процессам (*табл. 15.1, рис. 15.1, А*). Если в силу каких-либо причин указанное соответствие нарушается, возникает абсолютная или относительная недостаточность биологического окисления, приводящая к энергетической необеспеченности

Табл. 15.1. Нормативные величины содержания газов

Показатель	Биологическое пространство	Величина
$P_{атм.}O_2$	Парциальное давление кислорода в атмосферном воздухе	150–160 мм рт. ст.
P_aO_2	Парциальное давление кислорода в альвеолярном пространстве	100–110 мм рт. ст.
P_aO_2	Напряжение кислорода, растворенного в плазме артериальной крови	85–95 мм рт. ст.
P_vO_2	Напряжение кислорода, растворенного в плазме венозной крови	35–40 мм рт. ст.
S_aO_2	Насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови	96–98%
S_vO_2	Насыщение гемоглобина кислородом в венозной крови	58–62%
V_aO_2	Объемное содержание кислорода в артериальной крови	19–20 об.%
V_vO_2	Объемное содержание кислорода в венозной крови	12–15 об.%
P_aCO_2	Напряжение двуокиси углерода в плазме артериальной крови	35–45 мм рт. ст.

жизненных процессов и закономерным метаболическим, функциональным и морфологическим нарушениям, вплоть до гибели и распада живой структуры. При этом возникают также разнообразные приспособительные и компенсаторные реакции. Совокупность всех этих процессов получила название гипоксия.

Гипоксия (от греч. *hypo* — мало и лат. *oxigenium* — кислород) — типовой патологический процесс, возникающий вследствие недостаточного поступления кислорода в ткани или нарушения его использования клетками и ведущий к деструктивным изменениям в тканях.

Гипоксия возникает за счет нарушения доставки кислорода к тканям или/и в результате нарушений его утилизации дыхательными системами клеток. С гипоксией, дефицитом снабжения кислородом человек встречается еще в утробе матери. В повседневной жизни умеренная гипоксия возможна во сне, днем функциональная нагрузка часто приводит к гипоксии интенсивно работающих органов. Наконец, умирание организма всегда сопровождается тотальной гипоксией. Периодический дефицит кислорода — это эволюционно древний фактор, к которому у человека сформировалась многогранная адаптивная реакция. Она направлена на повышение мощности системы транспорта и утилизации кислорода в ответ на умеренную гипоксию. Следовательно, умеренная гипоксия порождает нормальную адаптивную физиологическую реакцию организма и является одним из важнейших стимулов его развития. Напротив, при тяжелой гипоксии адаптивные реакции меньше выражены, преобладают глубокие деструктивные изменения. Именно тяжелая гипоксия является тем патогенным фактором, который может играть важную роль в развитии повреждения при многих заболеваниях.

15.1.1. Классификация и механизмы развития гипоксических состояний

На сегодня используется классификация гипоксии, предложенная И.Р. Петровым (1949), согласно которой выделяют:

1) *экзогенную*, возникающую в результате понижения pO_2 во вдыхаемом воздухе (гипобарическая и нормобарическая);
2) *эндогенную,* возникающую при различных заболеваниях и патологических процессах.

Эндогенная гипоксия в зависимости от причин возникновения и механизмов развития подразделяется на следующие виды:

- респираторная;
- циркуляторная;
- гемическая;
- тканевая;
- смешанная.

Проявления гипоксии существенно зависят от индивидуальной реактивности организма, степени, скорости развития и продолжительности гипоксического состояния, а также от его этиологии.

15.1.2. Экзогенная гипоксия

Экзогенная гипоксия возникает вследствие уменьшения содержания кислорода во вдыхаемом воздухе. Выделяют две формы экзогенной гипоксии: нормобарическую и гипобарическую.

Нормобарическая гипоксия возникает в тех случаях, когда при нормальном атмосферном давлении содержание кислорода во вдыхаемом воздухе падает. Подобная ситуация может возникать при длительном пребывании в невентилируемых пространствах малого объема, при работе в колодцах, шахтах. Уменьшение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе ведет к недостаточному насыщению гемоглобина кислородом, артериальная гипоксемия часто усугубляется гиперкапнией.

Гипобарическая гипоксия развивается при снижении атмосферного давления. Наиболее часто она наблюдается во время высокогорный восхождений. Ведущим патогенетическим фактором ее возникновения также является гипоксемия, но в отличие от нормобарической гипоксии дополнительным отрицательным фактором служит гипокапния. Последняя и газовый алкалоз формируются за счет хеморефлекторной, компенсаторной гипервентиляции легких, избыточного выведения углекислого газа. Снижению парциального напряжения углекислого газа в крови легочных капилляров частично препятствует эффект Халдейна: снижение парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе уменьшает интенсивность выведения CO_2. Однако более мощные контуры регуляции связаны с влиянием CO_2 на дыхательный центр продолговатого мозга.

Известно, что CO_2 легко диффундирует через гематоэнцефалический барьер и, попадая в ликвор, образует угольную кислоту, которая диссоциирует на H^+ и HCO_3^-. Локальное содержание количества протонов воспринимается хеморецепторами вентральной поверхности продолговатого мозга и в итоге влияет на деятельность дыхательного центра. Увеличение содержания CO_2 в крови и, соответственно, снижение pH цереброспинальной жидкости стимулируют дыхание; гипокапния и уменьшение содержания протонов в цереброспинальной жидкости, напротив, угнетают дыхательный центр. В равнинных условиях снижение парци-

ального напряжения углекислого газа в крови на 4–5 мм рт. ст. приводит к существенному уменьшению легочной вентиляции. Однако при гипоксемии резко повышается чувствительность дыхательного центра к pCO_2 в крови, поэтому при подъеме в горы гипервентиляция сохраняется даже в случае значительного снижения содержания CO_2 в крови.

Гипокапния и увеличение pH крови, согласно закономерности, открытой Бором, повышают сродство гемоглобина к кислороду, причем кривая насыщения гемоглобина кислородом смещается влево (*рис. 15.1, Б*).

Важно знать

Описанный выше эффект, с одной стороны, благоприятно сказывается на насыщении гемоглобина кислородом в легочных капиллярах, но с другой стороны, смещение кривой диссоциации оксигемоглобина влево ухудшает отдачу кислорода тканями при сравнительно низких значениях его парциального напряжения.

Смещению кривой диссоциации оксигемоглобина влево при гипобарической гипоксии противостоит возрастание содержания 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах, уменьшающего сродство гемоглобина к кислороду (см. *рис. 15.1, Б*).

Важно знать

Тяжелая гипоксемия и гипокапния, возникающие при подъеме нетренированных людей на большие высоты, могут приводить к развитию у них горной болезни.

Возникновение горной болезни зависит от ряда условий: климатических особенностей высокогорья (влажность воздуха, перепад дневных и ночных температур, величина снежного покрова и т.д), скорости восхождения и особенностей индивидуальной устойчивости к недостатку кислорода. У малотренированных людей астенического типа первые признаки этого заболевания могут наблюдаться уже на высоте около 2000 м, а на высоте более 4500 м над уровнем моря горная болезнь развивается у подавляющего большинства людей. На высоте 2000 м насыщение гемоглобина кислородом равно 92%, на высотах 4500–5500 м уменьшается до 70–75%. Зависимость насыщения гемоглобина кислородом от его парциального напряжения в крови носит S-образный характер (см. *рис. 15.1*). Поэтому снижение парциального давления кислорода в альвеолах от нормальных значений 100 мм рт. ст. (на уровне моря) до 75 мм рт. ст. (на высоте 2000 м) приводит к снижению насыщения гемоглобина кислородом всего на 4%. Только на высотах свыше 4500–5500 м гипоксемия приобретает угрожающий, декомпенсированный характер.

Острая форма горной болезни сопровождается головной болью сосудистого генеза, одышкой при физических усилиях, побледнением кожных покровов с цианозом губ, расстройством сна, тошнотой, рвотой, потерей аппетита. К характерному признаку болезни относят изменение почерка, свидетельствующее о нарушениях тонкой двигательной дифференцировки мышечной деятельности. Возможны се-

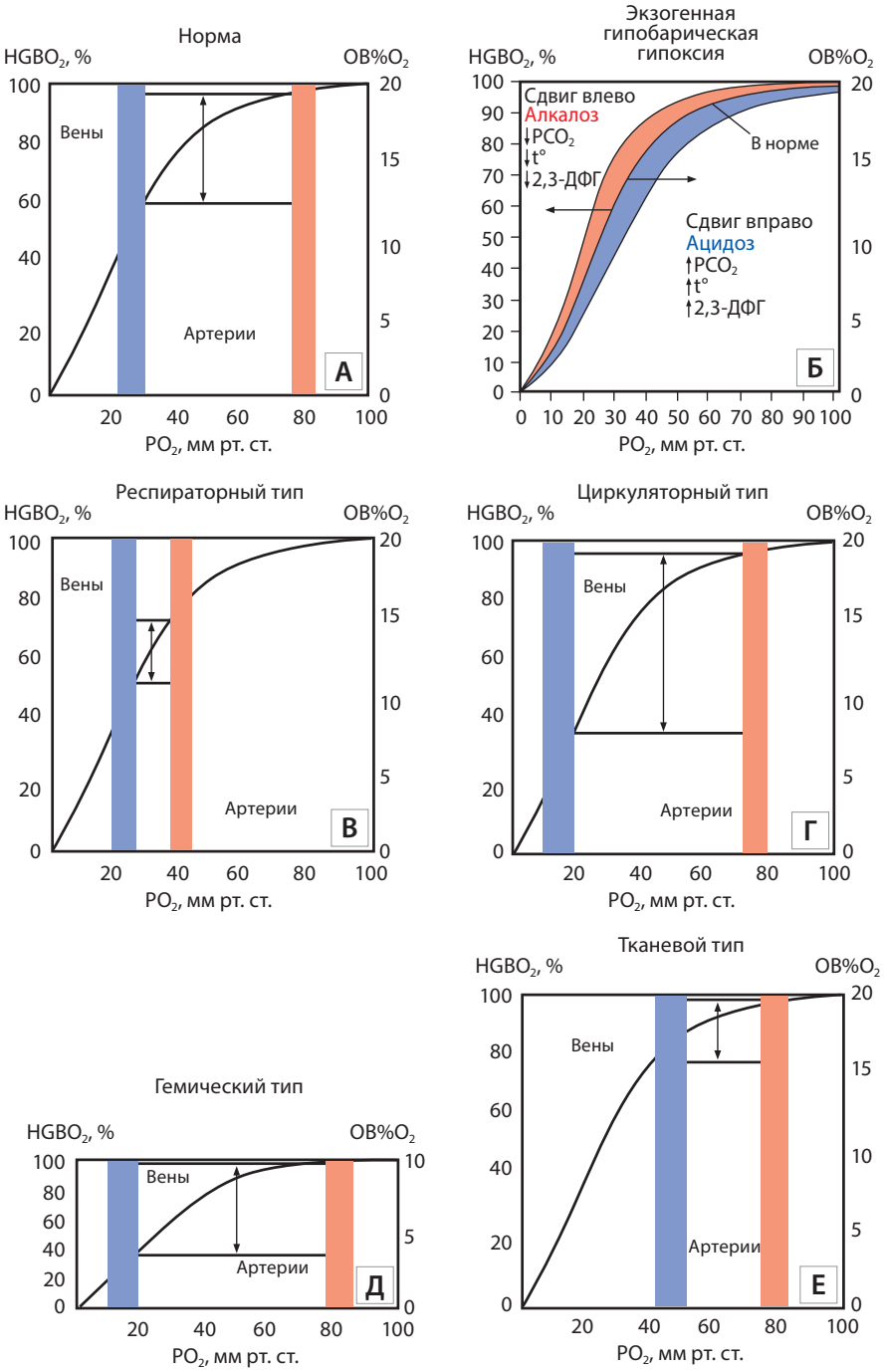


Рис. 15.1. Кривые насыщения гемоглобина кислородом при различных типах гипоксии: **А** — норма; **Б** — экзогенная гипобарическая гипоксия; **В** — респираторная гипоксия; **Г** — циркуляторная гипоксия; **Д** — гемическая гипоксия; **Е** — тканевая гипоксия; PO_2 — напряжение кислорода; *1* — артериальная кровь; *2* — смешанная венозная кровь

рьезные осложнения горной болезни, представляющие угрозу для жизни, — отек мозга и высотный отек легких. Последний формируется в основном вследствие увеличении гидростатического давления в капиллярах малого круга кровообращения. Дефицит кислорода вызывает сужение легочных сосудов, развивается гипертензия легочного круга кровообращения, и, как следствие, увеличивается фильтрация жидкости из капилляров в интерстиций.

15.1.3. Эндогенная гипоксия

Респираторная (дыхательная, легочная) **гипоксия** возникает вследствие нарушения функций внешнего дыхания. Она формируется при:

- недостаточности альвеолярной вентиляции;
- нарушениях диффузионной способности легких;
- изменениях вентилляционно-перфузионных отношений.

Альвеолярная гиповентиляция наблюдается при рестриктивных и обструктивных формах нарушения дыхания, центральных расстройствах дыхательного ритма. Рестриктивные заболевания легких сопряжены с ограничением их подвижности, способности расправляться при вдохе и могут возникать при врожденных и приобретенных аномалиях строения грудной клетки, миодистрофиях и воспалительных процессах в дыхательных мышцах, нарушениях нервно-мышечной передачи различного генеза.

Нейрогенные миопатии могут быть связаны с дегенерацией мотонейронов (боковой амиотрофический склероз), их вирусной инфекцией и воспалением (полиомиелит), токсикоз (столбняк, ботулизм). При перечисленных заболеваниях поражается широкий спектр периферических мотонейронов, включая иннервирующие наружные межреберные мышцы и диафрагму. Структурно-функциональные нарушения именно этих мотонейронов ограничивают расширение грудной клетки при вдохе, давление в плевральной полости становится менее отрицательным, и в альвеолы поступает меньше воздуха.

Рестриктивные расстройства дыхания и респираторная гипоксия возникают при первичном и травматическом пневмотораксе, ожирении. При ожирении податливость грудной клетки, жизненная емкость легких и резервный объем выдоха уменьшаются, альвеолярная гиповентиляция ведет к тяжелой гипоксемии, полицитемии и легочной гипертензии.

Обструктивные нарушения альвеолярной вентиляции обусловлены возрастанием сопротивления воздухоносных путей потоку воздуха. Они отмечаются при хроническом бронхите, эмфиземе легких, бронхиальной астме, муковисцидозе. Расстройства дыхательного ритма возникают при прямом воздействии токсичных веществ на нейроны дыхательного центра (например, при диабетической и печеночной коме). Нарушения кровоснабжения мозга при ишемических и геморрагических инсультах, шоковых состояниях, возрастании давления цереброспинальной жидкости часто приводят к грубым нарушениям дыхательного ритма и развитию альвеолярной гиповентиляции.

Нарушение диффузионной способности легких. Скорость диффузии кислорода из альвеол в легочные капилляры определяется следующим соотношением:

$$D = k\,(P_1 - P_2)\,S/d,$$

где D — количество диффундирующего газа в единицу времени; P_1 — парциальное напряжение кислорода в альвеолярном воздухе; P_2 — парциальное напряжение кислорода в венозной крови; S — площадь диффузионной поверхности; d — толщина аэрогематического барьера; k — константа, учитывающая растворимость кислорода в воде и его молекулярную массу.

Нарушение диффузионной способности легких возможно вследствие уменьшения диффузионной поверхности и/или увеличения толщины аэрогематического барьера. Диффузионная поверхность легких уменьшается при ателектазе, который характеризуется спадением части альвеол. Одной из наиболее растространенных причин ателектаза является нарушение продукции сурфактанта. Сурфактант продуцируется альвеолярными клетками второго типа и представляет собой комплекс фосфолипидов, основным из которых является дипальмитилфосфатидилхолин. Благодаря длинным гидрофобным концам молекулы этого соединения снижают поверхностное натяжение на границе раздела фаз воздух-вода и обеспечивают стабильность альвеол во время выдоха. При дефиците сурфактанта (например, при респираторном дистресс-синдроме новорожденных) альвеолы спадаются. Уменьшение диффузионной поверхности легких ведет к развитию гипоксии рестриктивного типа, которая усугубляется гиалинизацией мембран альвеол. Толщина аэрогематического барьера, т.е расстояния, которое должны преодолеть молекулы кислорода для того, чтобы попасть из альвеол в легочные капилляры, в норме не превышает 1 мкм. Однако этот диффузионный путь может увеличиваться при воспалительном отеке, фиброзе легочной паренхимы.

Изменение вентиляционно-перфузионного отношения также может служить одной из причин развития респираторной гипоксии. Отношение минутного объема альвеолярной вентиляции к объему крови, протекающей через легкие за 1 мин, в норме колеблется в диапазоне 0,8–1,2. Снижение этого показателя отражает уменьшение альвеолярной вентиляции. Его увеличение, как правило, сопряжено со снижением легочного кровообращения, анатомическим шунтированием, при котором часть крови минует легочные капилляры и не насыщается кислородом.

При респираторной гипоксии артериальной гипоксемии в большинстве случаев сопутствует гиперкапния, содержание кислорода уменьшается как в артериальной, так и в венозной крови (см. *рис. 15.1, В*).

Циркуляторная (сердечно-сосудистая) ***гипоксия*** развивается при нарушении в системе кровообращения, что приводит к недостаточному крово- и кислородоснабжению органов и тканей и может иметь генерализованный или местный характер. При снижении системного артериального давления, приводящему к уменьшению кровоснабжения большинства органов, развивается генерализованная (системная) циркуляторная гипоксия.

При возрастании гидравлического сопротивления системы кровеносных сосудов какого-либо органа циркуляторная гипоксия носит местный характер.

Генерализованная циркуляторная гипоксия может возникать как вследствие уменьшения производительности сердца (например, при кардиомиопатиях), так

и сосудов (например, при ортостатическом или панкреатическом коллапсе). Рассматриваемый тип гипоксии занимает центральное место в патогенезе таких экстремальных состояний, как кома и шок.

Местная циркуляторная гипоксия часто появляется вследствие атеросклеротического поражения стенок артериальных сосудов и сужения их просвета. В зависимости от локализации этого процесса возможны разнообразные клинические проявления: ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, болезни периферических артерий.

Особое место занимает циркуляторная гипоксия, связанная с нарушениями микроциркуляции и реологических свойств крови. Повышение агрегации форменных элементов, возрастание жесткости мембран эритроцитов, увеличение проницаемости стенок капилляров и формирование интерстициального отека затрудняют доставку и диффузию кислорода из капилляров в ткани.

В типичных случаях циркуляторной гипоксии для газового состава крови характерны нормальное содержание кислорода в артериальной крови и снижение этого показателя в венозной крови (см. *рис. 15.1, Г*). Возрастание коэффициента утилизации кислорода приводит в этом случае к увеличению артериовенозной разницы по кислороду.

Гемическая (кровяная) ***гипоксия*** развивается при уменьшении кислородной емкости крови, что отмечается при анемиях, нарушениях способности гемоглобина связывать, транспортировать и отдавать тканям кислород. Эритропении — снижение количества эритроцитов в единице объема крови — могут быть обусловлены подавлением кроветворной функции костного мозга, уменьшением выброса эритропоэтина вследствие почечной недостаточности, возрастанием гемолиза эритроцитов. Эритропении обычно сопровождаются снижением содержания гемоглобина в крови.

Важно знать

Гемическая гипоксия может возникать не только при уменьшении количества гемоглобина, но и при его качественных изменениях.

Наиболее распространенными наследственными гемоглобинозами (гемоглобинопатии) являются серповидно-клеточная анемия и талассемии. Серповидно-клеточная анемия возникает вследствие аномалии структурного гена, что приводит к точечной замене в β-цепях гемоглобина остатка глутаминовой кислоты на остаток валина. Следствие подобной замены — появление HGBS, который способен деформировать эритроцит и придавать ему серповидную форму. При талассемиях качественных нарушений синтеза глобиновых цепей не происходит, однако вследствие дефицита генов-регуляторов нарушается пропорциональность в синтезе α- и β-цепей гемоглобина. При наследственных гемоглобинозах возможно как увеличение, так и уменьшение сродства гемоглобина к кислороду. Так, например, при образовании гемоглобина Райнера кривая насыщения гемоглобина кислородом смещается влево, при гемоглобинозе Сиэтла эта кривая, наоборот, смещается вправо. Соответственно эти заболевания сопровождаются либо нарушением

его отдачи в тканях, либо затруднением присоединения кислорода к гемоглобину в легких.

Приобретенные нарушения кислородной емкости крови можно проиллюстрировать на примере образования карбоксигемоглобина и метгемоглобина. Карбоксигемоглобин представляет собой соединение гемоглобина с окисью углерода. Этот комплекс не способен транспортировать кислород, Патологическая метгемоглобинемия возникает при воздействии широкого спектра окислителей, производных анилина, бензола, некоторых лекарственных препаратов (амидопирин, сульфаниламиды, фенацетин).

Для гемической гипоксии характерно значительное снижение объемного содержания кислорода в артериальной крови, хотя его парциальное напряжение остается в пределах нормальных значений (см. *рис. 15.1, Д*).

Тканевая (первично-тканевая) ***гипоксия*** связана с нарушениями в системе утилизации кислорода. При этом виде гипоксии страдает биологическое окисление на фоне достаточного снабжения тканей кислородом. Первично-тканевая гипоксия развивается вследствие нарушения способности клеток поглощать кислород или в связи с уменьшением эффективности биологического окисления в результате разобщения окисления и фосфорилирования, что ведет к выделению энергии в виде тепла и снижению синтеза макроэргических соединений. Утилизация кислорода тканями уменьшается в результате воздействия различных ингибиторов ферментов биологического окисления, вследствие глубоких нарушений гомеостаза, за счет нарушения синтеза ферментов и дезинтеграции мембранных структур клетки.

Классическим примером первично-тканевой гипоксии является отравление цианидами. Цианиды инактивируют цитохромоксидазу — конечный фермент дыхательной цепи, клетки теряют способность утилизировать кислород даже в условиях его нормальной доставки к тканям. Нарушение синтеза дыхательных ферментов имеет место при некоторых авитаминозах. Так, дефицит витамина B_1 (тиамина) приводит к развитию болезни *бери-бери.* Это заболевание встречается в странах Юго-Восточной Азии, где основным продуктом питания является очищенный рис, практически полностью лишенный тиамина. При недостатке тиамина нарушается утилизация кислорода, поскольку тиаминпирофосфат в качестве коэнзима участвует в прямом окислении глюкозы.

При первично-тканевой гипоксии резко уменьшается коэффициент утилизации кислорода тканями. Поэтому при нормальной оксигенации артериальной крови значительно возрастает напряжение кислорода в венозной крови, соответственно уменьшается артериовенозная разница по кислороду (см. *рис 15.1, Е*).

Гипоксия смешанной этиологии встречается наиболее часто и представляет собой сочетание двух ее типов и более. Перечисленные выше виды кислородного голодания развиваются сравнительно редко, чаще возникают различные их комбинации. Как правило, первично возникающая гипоксия любого типа, достигнув определенной степени, вызывает нарушения деятельности других органов и систем, участвующих в обеспечении биологического окисления. Например, хроническая гипоксия любого генеза обычно осложняется нарушением функции дыха-

тельных ферментов и присоединением кислородной недостаточности тканевого характера. При раковой кахексии первично-тканевая гипоксия может сочетаться с респираторной, циркуляторной и гемической гипоксией. Таким образом, очевидно, что любая тяжелая гипоксия носит смешанный характер.

В зависимости от особенностей распространения, течения, продолжительности и степени тяжести выделяют следующие гипоксические состояния:

1. *По критерию распространенности* — местную и общую гипоксию.

Местная (*локальная*) *гипоксия* чаще всего связана с локальными нарушениями кровоснабжения в виде ишемии, венозной гиперемии и локального стаза, т.е. относится к циркуляторному типу. В некоторых случаях может возникать местное нарушение утилизации кислорода и субстратов в результате локального повреждения клеточных мембран и подавления активности ферментов, вызванного каким-либо патологическим процессом (например, воспалением). Другие участки аналогичной ткани при этом не испытывают гипоксии, но обычно в области повреждения в той или иной степени страдает также сосудистая система, и, следовательно, имеется смешанная форма гипоксии: тканевая и циркуляторная.

Общая (*генерализованная*) *гипоксия* — более сложное понятие. Из названия вытекает, что эта форма гипоксии не имеет точных геометрических границ и носит распространенный характер. Однако известно, что устойчивость различных органов и тканей к гипоксии неодинакова и колеблется в широких пределах (*табл. 15.2*). Некоторые ткани (например, кости, хрящи, сухожилия) относительно малочувствительны к гипоксии и могут сохранять нормальную структуру и жизнеспособность в течение многих часов при полном прекращении снабжения кислородом; поперечно-полосатые мышцы выдерживают аналогичную ситуацию около 2 ч, сердечная мышца — 20–30 мин, почки и печень — примерно столько же. Наиболее чувствительна к гипоксии нервная система. Различные ее отделы также отличаются неодинаковой чувствительностью к гипоксии, которая убывает в ряду: кора больших полушарий, мозжечок, зрительный бугор, гиппокамп, продолговатый мозг, спинной мозг, ганглии вегетативной нервной системы. При полном прекращении снабжения кислородом признаки повреждения в коре мозга обнаруживаются через 2,5–3 мин, в продолговатом мозге — через 10–15 мин, в ганглиях сим-

Табл. 15.2. Чувствительность органов и тканей к гипоксии

Органы и ткани	Устойчивость в условиях гипоксии
Кора больших полушарий головного мозга	3–6 мин
Подкорковые центры (стволовые и спинномозговые)	15–20 мин
Миокард	20–30 мин
Печень	20–30 мин
Скелетные мышцы	1–1,5 ч
Тонкий кишечник	2–3 ч
Эндокринные железы и паренхиматозные органы	Наиболее устойчивы к гипоксии почки и надпочечники
Кожа, волосы, сухожилия, хрящи, кости	12–24 ч

патической нервной системы и нейронах кишечных сплетений — более чем через 1 ч. При этом чем выше функциональная активность нервных структур, тем они более чувствительны к гипоксии. Так, отделы головного мозга, находящиеся в возбужденном состоянии, страдают в большей степени, чем неактивные.

Строго говоря, при жизни организма действительно «общей» гипоксии быть не может. В абсолютном большинстве случаев при любой ее тяжести различные органы и ткани находятся в разном состоянии, и некоторые из них гипоксии не испытывают. Однако учитывая исключительную важность мозга для жизнедеятельности организма, его весьма высокую потребность в кислороде (до 20% всего потребления O_2) и особенно выраженную ранимость при гипоксии, общее кислородное голодание организма часто отождествляют именно с гипоксией головного мозга.

2. *По скорости развития, продолжительности и степени тяжести* гипоксии точных объективных критериев для ее разграничения пока не существует. Однако в повседневной клинической практике обычно различают следующие ее виды:

- *молниеносная гипоксия,* развивающаяся до тяжелой или даже смертельной степени за секунды или немногие десятки секунд (разгерметизация летательного аппарата);
- *острая гипоксия* — в течение нескольких минут или десятков минут (острая массивная кровопотеря, асфиксия);
- *подострая гипоксия* — в течение нескольких часов или десятков часов (острая пневмония, острая дыхательная недостаточность);
- *хроническая гипоксия* — развивается и продолжается неделями, месяцами и годами (хроническая сердечная недостаточность, хроническая дыхательная недостаточность).

3. *По степени тяжести* градация гипоксических состояний проводится по степени снижения pO_2 в артериальной крови:

- *легкая* — pO_2 в артериальной крови равно 60–50 мм рт. ст.;
- *средней тяжести* — pO_2 в артериальной крови равно 50–40 мм рт. ст.;
- *тяжелая* — pO_2 в артериальной крови равно 40–20 мм рт. ст.;
- *крайне тяжелая* — pO_2 в артериальной крови менее 20 мм рт. ст.

15.2. ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ ГИПОКСИИ

Патогенез. Гипоксия возникает в результате нарушения функциональной системы поддержания оптимального газового состава (pO_2, pCO_2), pH внутри и вне клеток. Газовый состав в организме нарушается чаще всего в результате расстройств доставки кислорода к тканям. В этой связи основным звеном патогенеза любого вида гипоксии является абсолютная или относительная недостаточность процессов биологического окисления кислорода в клетках и внеклеточных структурах организма, приводящая к расстройству в них энергетического и пластического обменов. Эти нарушения сопровождаются накоплением продуктов неполного окисления, развитием ацидоза, протеолиза, повреждением лизосом, аутолизом клеток.

При хронической гипоксии (в условиях долговременного приспособления организма к гипоксии) дефицит кислорода сопровождается снижением ресинтеза раз-

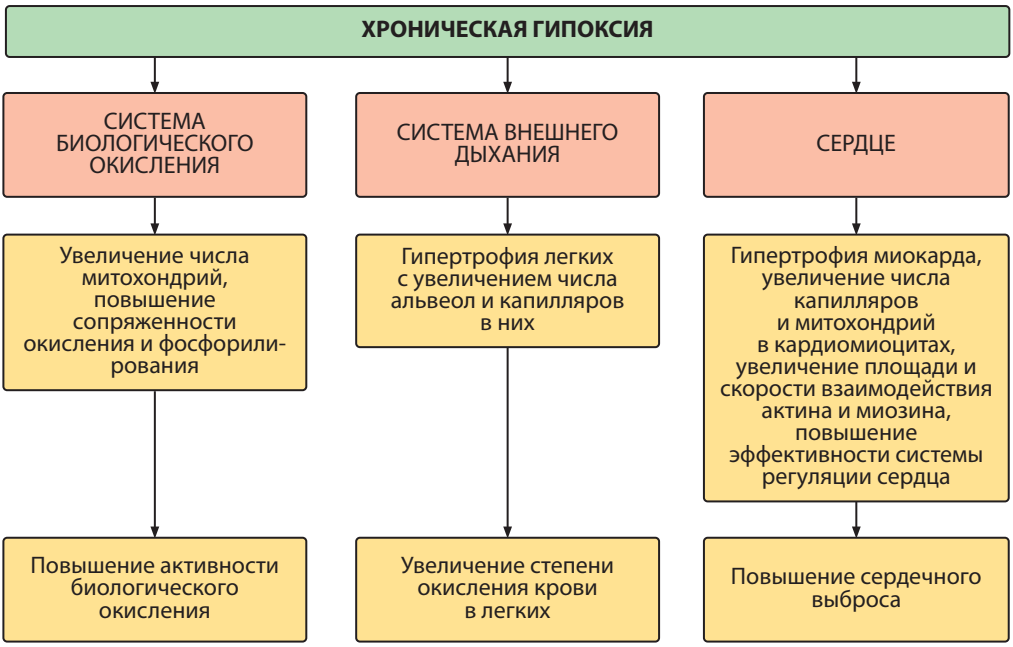


Рис. 15.2. Механизмы долговременного приспособления организма к гипоксии

личных макроэргических (АТФ, АДФ, креатинфосфат, гуанозинтрифосфат, гуанозиндифосфат) соединений, особенно в митохондриях, что приводит к возникновению дефицита этих соединений в клетках и недостатку энергообеспечения метаболических, структурных и физиологических процессов в организме.

При этом уменьшаются не только окислительное фосфорилирование, но и свободное окисление, активизируются анаэробные процессы, накапливаются недоокисленные метаболиты в организме.

На фоне дефицита макроэргов, особенно АТФ и креатинфосфата, активизируется генетический аппарат, возрастает интенсивность функционирования структур клеток, повышается биогенез митохондрий и других клеточных органелл, что приводит к развитию гипертрофии клеточно-тканевых структур, устранению дефицита АТФ, уменьшению интенсивности функционирования структур, снижению использования макроэргов, ликвидации нарушений жизнедеятельности с развитием адаптации к недостатку кислорода (*рис. 15.2*).

При острой гипоксии (в условиях острого дефицита кислорода) может произойти резкое нарушение метаболизма, структуры и функций клеток с последующей их гибелью (см. *табл. 15.2*).

15.3. КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ГИПОКСИИ

В развитии гипоксии можно условно выделить две стадии. Первоначально благодаря компенсаторно-приспособительным реакциям организм способен поддерживать нормальное снабжение тканей кислородом.

При истощении приспособительных механизмов развивается стадия декомпенсации, или собственно кислородное голодание клеток.

Срочный этап адаптации начинается срезу же при возникновении гипоксии. Этот начальный этап экстренной адаптации сопряжен преимущественно с активацией систем транспорта кислорода. За счет углубления и учащения дыхания, расширения бронхов (вследствие увеличения симпатической активности) нарастает альвеолярная вентиляция. Увеличивается кислородная емкость крови вследствие усиленного вымывания эритроцитов из костного мозга, выброса депонированной крови, изменения сродства гемоглобина к кислороду. Гипоксия вызывает расширение мелких артерий и артериол практически во всех сосудистых бассейнах, за исключением малого круга кровообращения. Увеличение осмолярности крови, содержания в ней продуктов распада АТФ, молочной кислоты также вызывает расслабление гладкомышечных клеток сосудистых стенок и вазодилатацию. Система кровообращения при гипоксии переходит на гиперкинетический тип циркуляции: возрастают ударный объем сердца и частота сердечных сокращений, увеличиваются ОЦК и венозный возврат, наблюдается феномен централизации кровообращения, который проявляется в преимущественном кровоснабжении жизненно важных органов (сердца, головного мозга, легких) за счет уменьшения кровоснабжения кожи, скелетных мышц, ЖКТ.

Гипоксия служит мощным стрессорным фактором, который вызывает активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и увеличивает выброс глюкокортикостероидов, повышающих стабильность клеточных мембран, в том числе мембран лизосом. Активация симпатоадреналовой системы, гликогенолиза, глюконеогенеза, гликолиза также весьма характерны для периода срочной адаптации к гипоксии.

Аварийная интенсификация внешнего дыхания и системы кровообращения не может обеспечить стойкого и длительного приспособления к гипоксии, так как требует для своего осуществления повышенного потребления кислорода. Хорошо известен гипоксический парадокс, который состоит в том, что в период экстренной адаптации к экзогенной гипоксии потребление кислорода организмом не только не снижается, но даже, наоборот, возрастает.

Долговременный этап адаптации. Повторяющаяся гипоксия умеренной интенсивности способствует формированию состояния долговременной адаптации организма к гипоксии, в основе которой лежит повышение возможностей и оптимизация функций систем транспорта и утилизации кислорода. Состояние долговременной адаптации к гипоксии характеризуется рядом метаболических, морфологических и функциональных особенностей.

Обмен веществ. В адаптированном организме снижены основной обмен и потребность организма в кислороде за счет более экономного и эффективного его использования в тканях. Это может быть обусловлено увеличением числа митохондрий и их крист, повышением активности некоторых ферментов биологического окисления, возрастанием мощности и мобилизуемости анаэробного синтеза АТФ. Повышенная активность K^+/Na^+-зависимой и Ca^{2+}-зависимой АТФ-азы способствует более полной утилизации АТФ. В органах, участвующих в адаптив-

ных реакциях, происходит избирательная активация синтеза нуклеиновых кислот и белков.

Дыхательная система. Увеличиваются емкость грудной клетки и мощность дыхательной мускулатуры, в легких возрастают число альвеол и общая дыхательная поверхность, увеличивается также число капилляров, возрастает диффузионная способность альвеолярно-капиллярных мембран. Более совершенной становится корреляция между легочной вентиляцией и перфузией.

Сердечно-сосудистая система. Обычно развивается умеренная гипертрофия миокарда, сопровождающаяся увеличением числа функционирующих капилляров на единицу массы миокарда. В кардиомиоцитах увеличивается количество митохондрий и содержание белков, обеспечивающих транспорт субстратов; возрастает содержание миоглобина.

Система крови. В адаптированном организме имеется стойкое усиление эритропоэза: содержание эритроцитов в периферической крови может возрастать до 6–7 млн в 1 мкл, а содержание гемоглобина — до 170–180 г/л и более. Соответственно увеличивается и кислородная емкость крови. Стимуляция эритропоэза и синтеза гемоглобина обусловлена усиленной выработкой в почках эритропоэтина под влиянием гипоксического сигнала, а на более поздних стадиях, возможно, и возрастанием чувствительности костномозгового кроветворения к действию эритропоэтина.

Нервная и эндокринная системы. У адаптированных к гипоксии животных и у человека наблюдаются повышенная устойчивость нейронов высших отделов мозга и их связей к дефициту кислорода и энергии, явления гипертрофии ганглионарных нейронов вегетативной нервной системы и увеличение плотности их окончаний в сердце и некоторых других органах, более мощная и устойчивая к гипоксии система синтеза медиаторов. Имеются данные об увеличении числа рецепторов на клеточных мембранах и, соответственно, повышении чувствительности к медиаторам. В результате указанных процессов обеспечивается лучшая и более экономная регуляция ряда органов и ее устойчивость даже при тяжелой гипоксии. Аналогичная по характеру перестройка происходит в эндокринной регуляции, в частности в гипофизарно-надпочечниковой системе.

15.4. НАРУШЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ПРИ ГИПОКСИИ

При резко выраженной гипоксии адаптационные механизмы организма могут оказаться недостаточными, что приводит к их декомпенсации и развитию структурных, метаболических и функциональных нарушений, проявление которых зависит от скорости развития, степени тяжести и продолжительности гипоксии.

Расстройства функций нервной системы. Раньше всего страдает высшая нервная деятельность. Субъективно уже на ранних стадиях гипоксии возникают ощущения дискомфорта, вялость, тяжесть в голове, шум в ушах, головная боль. В некоторых случаях субъективные ощущения начинаются эйфорией, напоминающей алкогольное опьянение и сопровождающейся снижением способности адекватно оценивать окружающую обстановку и потерей самокритики. Возникают затруднения в осуществлении сложных логических операций, принятия правильных ре-

шений. В дальнейшем прогрессивно нарушается способность выполнять все более простые задания, вплоть до самых элементарных. По мере дальнейшего углубления гипоксии обычно нарастают тягостные ощущения, притупляется болевая чувствительность, возникают нарушения вегетативных функций.

Ранним признаком гипоксии является расстройство двигательных актов, требующих точной координации, в частности изменения почерка. В связи с этим так называемая писчая проба нередко используется при исследовании гипоксических состояний, например, в авиационной медицине. В заключительной стадии гипоксии сознание утрачено, возникает полная адинамия, которой нередко предшествуют судороги, развиваются грубые расстройства бульбарных функций, и наступает смерть от прекращения сердечной деятельности и дыхания.

Расстройства функций иммунной системы. Гипоксия может оказывать влияние на состояние иммунной системы. Умеренная по выраженности и длительности гипоксия практически не изменяет процесса иммуногенеза или несколько активизирует их. Так, устойчивость к инфекции при невысоких степенях разряжения воздуха может даже возрастать.

Острая и тяжелая гипоксия подавляет иммунную реактивность организма. При этом снижается содержание иммуноглобулинов, тормозится выработка антител, способность лимфоцитов трансформироваться в бластные формы, ослабляется функциональная активность Т-лимфоцитов, фагоцитарная активность нейтрофилов и макрофагов. Снижается также ряд показателей неспецифической резистентности: лизоцима, комплемента, β-лизинов. В итоге резистентность ко многим инфекционным агентам ослабевает. Снижение иммунитета к чужеродным антигенам в условиях гипоксии может сопровождаться активизацией образования аутоантител в отношении различных органов и тканей, подвергшихся гипоксической альтерации. Возможно также нарушение барьеров, обеспечивающих в норме естественную иммунную толерантность с последующим поражением соответствующих органов и тканей (семенников, щитовидной железы и др.).

Расстройства функций системы кровообращения. Нарушения сердечно-сосудистой системы вначале обычно выражаются в тахикардии, нарастающей параллельно с ослаблением сократительной деятельности сердца и уменьшением ударного объема, вплоть до так называемого нитевидного пульса. В других случаях тахикардия сменяется резкой брадикардией («вагус-пульс»), сопровождающейся побледнением лица, похолоданием конечностей, холодным потом и обморочным состоянием. Часто наблюдаются изменения ЭКГ и развиваются расстройства сердечного ритма, вплоть до фибрилляции предсердий и желудочков. Артериальное давление вначале имеет тенденцию к повышению, а затем прогрессивно снижается в результате падения сердечного выброса и тонуса сосудистых стенок, вплоть до развития коллапса. Большое значение имеют также расстройства микроциркуляции, связанные с гипоксической альтерацией мельчайших сосудов, с изменениями периваскулярных пространств и ухудшением реологических свойств крови.

Расстройства дыхания. В типичных случаях острой нарастающей гипоксии наблюдаются несколько последовательных стадий изменения внешнего дыхания: *стадия активации,* выражающаяся в увеличении глубины и частоты дыхатель-

ных движений; *диспноэтическая стадия,* проявляющаяся нарушениями ритма и неравномерностью амплитуд дыхательных экскурсий; нередко в этой стадии наблюдаются так называемые патологические типы дыхания; *терминальная пауза* в виде временной остановки дыхания; *терминальное* (агональное) *дыхание; полное прекращение дыхания*.

Почки. Функция почек претерпевает при гипоксии сложные и неоднозначные изменения — от полиурии до полного прекращения образования мочи. Изменяется и качественный состав мочи. Эти изменения связаны с нарушением общей и локальной гемодинамики, гормональными влияниями на почки, сдвигами кислотно-основного и электролитного баланса и другими метаболическими расстройствами. При значительной гипоксической альтерации почек развивается недостаточность их функции, вплоть до уремии.

Система пищеварения. Нарушения в системе пищеварения характеризуются потерей аппетита, ослаблением секреторной функции всех пищеварительных желез и моторной функции пищеварительного тракта.

Расстройства метаболизма. Наиболее ранние изменения возникают в сфере энергетического и тесно связанного с ним углеводного обмена. Они выражаются в уменьшении содержания в клетках АТФ при одновременном увеличении концентрации продуктов его распада — АДФ, АМФ. В некоторых тканях (особенно в головном мозге) еще более ранним признаком гипоксии является уменьшение содержания креатинфосфата. Так, после полного прекращения кровоснабжения мозговая ткань уже через несколько секунд теряет около 70% креатинфосфата, а через 40–45 с практически полностью исчезает; несколько медленнее, но также в очень короткие сроки падает содержание АТФ. Возникающая вследствие указанных сдвигов активация гликолиза приводит к падению содержания гликогена и к увеличению концентрации пирувата и лактата. Последнему способствует также замедленное включение их в дальнейшие превращения в дыхательной цепи и затруднение ресинтеза гликогена, идущего с потреблением АТФ. Избыток молочной и пировиноградной кислот приводит к *метаболическому ацидозу*. Замедляется биосинтез нуклеиновых кислот и белков наряду с усилением их распада, возникает отрицательный азотистый баланс, в тканях возрастает содержание аммиака.

При гипоксии угнетается ресинтез жиров и усиливается их распад, в результате чего развивается *гиперкетонемия*, способствующая усугублению ацидоза; с мочой выделяются ацетон, ацетоуксусная и β-оксимасляная кислоты.

Нарушается обмен электролитов, в первую очередь процессы активного перемещения и распределения ионов на биологических мембранах; возрастает, в частности, количество внеклеточного калия. Нарушаются процессы синтеза и ферментативного разрушения нейромедиаторов, их взаимодействие с рецепторами и ряд других энергозависимых метаболических процессов.

Возникают также вторичные нарушения обмена веществ, связанные с ацидозом, электролитными, гормональными и другими сдвигами, свойственными гипоксии. При дальнейшем ее углублении угнетается и гликолиз, усиливаются процессы деструкции и распада макромолекул, биологических мембран, клеточных органелл и клеток. Большое значение в повреждении мембран и повышении их пассивной

проницаемости имеет свободнорадикальное окисление липидных компонентов, по-видимому, возникающее при гипоксии любого происхождения. Количество свободных радикалов при этом может возрастать примерно на 50%. В основе усиления свободнорадикальных процессов при гипоксии лежит ряд механизмов: увеличение содержания субстрата перекисного окисления липидов — неэстерифицированных жирных кислот, накопление в результате стрессорной реакции катехоламинов, обладающих прооксидантным действием, нарушение утилизации кислорода в процессе ферментативного окисления и др. Большое значение имеет одновременное снижение активности некоторых естественных антиоксидантов, в частности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы.

Большинство метаболических и структурных нарушений до определенного предела носит обратимый характер. Однако при переходе за «точку обратимости» после прекращения действия гипоксического фактора происходит не обратное развитие, а прогрессирование тесно связанных друг с другом метаболических и мембранно-клеточных нарушений, вплоть до некроза клеток и их аутолиза.

Приведенные выше расстройства физиологических функций характерны главным образом для остро и подостро развивающихся форм гипоксии.

При так называемой ***молниеносной гипоксии***, наступающей, например, при вдыхании различных газов (азот, метан, гелий), при полном отсутствии кислорода, вдыхании высоких концентраций синильной кислоты, фибрилляции или остановке сердца и т.п. большая часть описанных изменений отсутствует, очень быстро происходит потеря сознания и прекращение жизненно важных функций организма.

15.5. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Профилактика и лечение гипоксии зависят от вызвавшей ее причины и должны быть направлены на ее устранение или ослабление. В качестве общих мер применяют вспомогательное или искусственное дыхание, кислород под нормальным или повышенным давлением, электроимпульсную терапию нарушений сердечной деятельности, переливание крови, фармакологические средства.

Ведущее положение среди лекарственных средств, нормализующих расстройства биологического окисления в клетках, занимают:

- *антиоксиданты* (витамины С, Е, А, глутатион, убихинон, производные пиридинов, фитоадаптогены и др.), действие которых направлено на подавление свободнорадикального окисления мембранных липидов, играющего существенную роль в гипоксическом повреждении тканей;
- *антигипоксанты* (амнизол, гутимин, тримин и др.), оказывающие непосредственное благоприятное действие на процессы биологического окисления.

Устойчивость к гипоксии может быть повышена специальными тренировками для работы в условиях высокогорья, в замкнутых помещениях и других специальных условиях.

В настоящее время получены данные о перспективности использования для профилактики и терапии различных заболеваний, содержащих гипоксический

компонент, тренировки дозированной гипоксией по определенным схемам и выработки долговременной адаптации к ней.

Оксигенотерапия. Поскольку гипоксия обусловлена уменьшением снабжения тканей кислородом, представлялась вполне естественной коррекция гипоксических состояний путем обогащения вдыхаемого воздуха кислородом под нормальным или повышенным давлением.

Нормобарическая оксигенотерапия показана в тех случаях, когда парциальное давление кислорода в артериальной крови ниже 60 мм рт. ст., а процент оксигенации гемоглобина менее 90. При гиповентиляции альвеол и при нарушении диффузии кислорода через альвеолярную мембрану такая кислородная терапия существенно или полностью устраняет гипоксемию.

Гипербарическая оксигенотерапия, дыхание газовыми смесями с увеличенным содержанием кислорода весьма эффективны при глубокой циркуляторной гипоксии, когда компенсаторно-приспособительные реакции практически полностью исчерпаны. Однако нельзя забывать, что кислород является мощным окислителем, его избыток токсичен для организма. Поэтому в случаях умеренной гипоксии разного происхождения применяют периодическое дыхание газовыми смесями с содержанием 10–12% кислорода.

Метод *гипокситерапии* основан на повышении компенсаторных возможностей организма, мощности собственных систем транспорта и утилизации кислорода. Этот метод оказался эффективным при некоторых формах гемической гипоксии (гипопластической и железодефицитной анемиях, пострадиационных нарушениях кроветворения), хронических неспецифических заболеваниях легких, гипоксии нагрузки.

Резюме

Гипоксия — типовой патологический процесс, возникающий вследствие недостаточного поступления кислорода в ткани или нарушения его использования клетками и ведущий к деструктивным изменениям в тканях.

Все виды гипоксии подразделяют на *экзогенную*, возникающую в результате понижения pO_2 во вдыхаемом воздухе (гипобарическая и нормобарическая), и *эндогенную,* возникающую при различных заболеваниях и патологических процессах (респираторная, циркуляторная, гемическая, тканевая, смешанная).

Респираторная (дыхательная, легочная) *гипоксия* возникает вследствие нарушения функций внешнего дыхания. *Циркуляторная* (сердечно-сосудистая) *гипоксия* развивается при нарушении в системе кровообращения. *Гемическая* (кровяная) *гипоксия* развивается при уменьшении кислородной емкости крови. *Тканевая* (первично-тканевая) *гипоксия* связана с нарушениями в системе утилизации кислорода. *Гипоксия смешанной этиологии* представляет собой сочетание двух ее типов и более.

Компенсаторно-приспособительные реакции при гипоксии: срочные и долговременные.

Срочные компенсаторно-приспособительные реакции выражаются в первую очередь в изменении функции органов кровообращения и дыхания.

Долговременные компенсаторно-приспособительные реакции к гипоксии характеризуются метаболическими, морфологическими и функциональными особенностями.

При резко выраженной гипоксии адаптационные механизмы организма могут оказаться недостаточными, что приводит к их декомпенсации и развитию структурных, метаболических и функциональных нарушений: *функций нервной системы, иммунной системы, системы кровообращения, дыхания, метаболизма.*

Вопросы и задачи для повторения

1. Определение понятия «гипоксия».
2. Классификация гипоксии по причине, механизму развития, скорости развития, распространенности.
3. Причины и виды экзогенных гипоксий.
4. Причины развития и характеристика дыхательной гипоксии.
5. Причины развития и характеристика циркуляторной гипоксии.
6. Причины развития и характеристика гемической гипоксии.
7. Причины развития и характеристика тканевой гипоксии.
8. Назовите и охарактеризуйте срочные механизмы компенсации гипоксии.
9. Назовите и охарактеризуйте договременные механизмы компенсации гипоксии.
10. Основные принципы профилактики гипоксических состояний.
11. Основные принципы терапии гипоксических состояний.

Задача 1.

Больная В., 22 года, доставлена в терапевтическую клинику с жалобами на сильную головную боль, тошноту, одышку, сердцебиение, слабость.

Из анамнеза установлено, что больная ночью «угорела», закрыв вечером печную трубу до полного прогорания угля.

При обследовании: частота дыхания — 30/мин, пульс — 100/мин, слабого наполнения.

При анализе крови обнаружено увеличение количества эритроцитов и ретикулоцитов в единице объема.

1. Какой тип кислородного голодания развился у больной?
2. Обоснуйте свое заключение.

Задача 2.

Больной Б., 44 года, жалуется на приступы удушья в ночное время.

При осмотре: больной возбужден, отмечает чувство страха. Кожные покровы цианотичны, положение сидячее вынужденное, в нижних отделах легких выслушиваются влажные хрипы, левая половина сердца смещена влево на 3,5 см от срединной ключичной линии. ЧСС — 100/мин, МОС — 3 л, $HGBO_2$ артериальной крови — 87%, венозной — 40%. В крови количество эритроцитов — $5{,}9 \times 10^{12}$/л, HGB — 175 г/л.

1. Какой тип кислородного голодания развился у больного?
2. Обоснуйте свое заключение.

Патофизиология опухолевого роста. Канцерогенез

16

16.1. Опухоль как проявление патологии роста и дифференцировки тканей 355
16.2. Терминология и классификация опухолей. Сравнительная характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей 357
16.3. Фоновые и предопухолевые заболевания. Предрак 360
16.4. Биологический атипизм злокачественных опухолей 362
16.4.1. Автономность опухолевого роста 363
16.4.2. Генетические изменения, возникающие в опухолевых клетках. Опухолевая прогрессия 365
16.4.3. Клеточный атипизм, анаплазия. Биохимический атипизм 367
16.4.4. Инвазия тканей и метастазирование 370
16.5. Системное влияние опухоли на организм и симптомы опухолевой болезни. Паранеопластический синдром. Раковая кахексия 372
16.6. Теории канцерогенеза и общие механизмы опухолевой трансформации клетки 374
16.7. Антибластомная резистентность организма: возможности и ограничения. Опухоль и иммунитет. Патофизиологические основы современной таргетной терапии опухолей 385
Вопросы и задачи для повторения 389

16.1. ОПУХОЛЬ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ПАТОЛОГИИ РОСТА И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ТКАНЕЙ

Опухоль (опухолевый рост) — типовой патологический процесс, в основе которого лежит чрезмерный патологический рост клеток, тканей с нарушением формообразования, кардинальными изменениями их структурно-функциональных и молекулярно-генетических характеристик.

Опухоль (*син.* новообразование, неоплазия, неоплазма) представляет собой избыточную ненормальную массу ткани, которая возникает вследствие неконтролируемого клеточного роста, сохраняющегося даже после прекращения влияния факторов, вызвавших этот рост.

Часто используемое формальное определение опухоли «плюс-ткань» нуждается в существенной корректировке, поскольку в опухоли разрастаются клетки, исходящие из нормальной ткани, но существенно отличающиеся от нее, т.е. атипичные, и обладающие автономностью роста. В отличие от опухоли, например, при гиперплазии, гипертрофии, избыточной регенерации объем тканей также увеличивается, но за счет нормальных, обычных, структур. Кроме того, увеличение объема тканей наблюдается при воспалении, однако все это происходит вследствие экссудации и пролиферации и не имеет отношения к опухолевому росту. Следовательно, опухолевый рост приводит к образованию «плюс-атипичной ткани», имеющей четкую морфологическую характеристику клеточного и тканевого атипизма, что отличает ее от нормальной ткани.

Современные молекулярно-генетические исследования показали, что опухоли относятся к патологии («болезни») генома, связанной с повреждениями ДНК и последующими мутациями, приводящими к изменениям генетического кода, молекулярно-генетического и морфофункционального профиля клеток, трансформацией нормальных клеток в опухолевые, нарушением их дифференцировки и биологическим атипизмом.

Необходимо запомнить

Патология ДНК и возникновение мутаций, приводящих к искажению генетического кода, является кардинальным признаком возникновения и развития опухолей.

Рост и созревание клеток — закономерные, нормальные явления для организма во время эмбриогенеза, в периоды его становления после рождения, а также во время физиологической и репаративной регенерации в течение всей жизни человека. Повреждения ДНК благодаря нормальному функционированию регуляторных репарационных систем устраняются, в противном случае происходит гибель клеток (некроз, апоптоз).

Нарушение регуляции клеточного обновления может привести к продолжающимся на фоне деления клеток повреждениям ДНК, блокированию апоптоза, соматическим мутациям, а затем и к наследственным мутациям. В настоящее время установлены различные виды мутаций (амплификации, делеции, миссенс-мутации, сдвиги рамки считывания и др.) в конкретных генах, характерных для определенных злокачественных новообразований.

Патофизиология нарушений клеточной пролиферации при возникновении и прогрессировании опухоли заключается в изменении функционирования всех этапов роста и деления клеток в норме:

- связывания факторов роста со специфическими рецепторами на поверхности клеток;
- активации рецепторов и последующего включения белков сигнальной системы на внутренней поверхности клеточной мембраны;
- передачи сигналов на внутриклеточные пути в цитозоле к ядру клетки при помощи вторичных мессенджеров или каскада сигнальных молекул;
- индукции и активации ядерных регуляторных факторов, инициирующих и регулирующих транскрипцию ДНК и биосинтез клеточных ультраструктур и мембранных компонентов;
- включения клеточного цикла, входа клетки в клеточный цикл и деления клетки.

Важно знать

Опухолевые клетки обладают повышенной чувствительностью к факторам роста и, следовательно, способностью к постоянному клеточному делению, что обеспечивает прогрессирующую пролиферацию клеток опухолевого клона.

Риск возникновения рака при воздействии канцерогенов выше в органах и тканях, в которых происходит усиление процессов клеточной пролиферации и возникают диспластические изменения — предшественники опухолей. В дальнейшем дисплазии, возникшие вследствие патологии генома, с определенной долей вероятности трансформируются в опухоль.

В этой связи большое значение имеют факторы окружающей среды, влияющие на процессы клеточного обновления. Они могут быть различными в разных странах и у разных народов, а также и общими для них (инфекции, хронические заболевания, вредные условия труда, канцерогены, курение, алкоголь, ожирение, гормональные нарушения и др.).

Частота возникновения доброкачественных и злокачественных опухолей различается в разных возрастных группах: они возникают в любом возрасте и даже внутриутробно, однако более часто это происходит у лиц среднего возраста, пожилых и старых людей. Доказано, что возникновение рака связано с генетическими трансформациями, однако доля злокачественных опухолей, передаваемых по наследству, небольшая. Наиболее часто вследствие генетических нарушений встречаются ненаследственные опухоли, их называют спорадическими, не передаваемыми по наследству. В то же время было установлено, что для всех локализаций злокачественных образований в организме те или иные фоновые наследственные факторы имеют определенное значение в их происхождении.

16.2. ТЕРМИНОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

В названиях опухолей можно проследить два основания для терминологии:

- *гистогенез*, т.е. происхождение опухоли из определенного вида нормальных тканей, производных эктодермы, энтодермы, мезодермы (фиброзной, жировой, гладкомышечной, нервной, железистой и др.). Традиционно все опухоли условно подразделяют на две группы: эпителиальные и мезенхимальные (в том числе и сосудистые). Обычно название ткани отражено в корне слова (фиброма, липома, хондрома, ангиома и др.);
- *доброкачественность* или *злокачественность* клинических проявлений опухоли, обусловленные в первую очередь степенью зрелости опухоли. Как правило, в названиях доброкачественных опухолей используется суффикс «-ома» (например, папиллома, аденома, фиброма), злокачественных — сложные суффиксы «-карцинома», «-саркома», «-бластома» (например, аденокарцинома, липосаркома, нейробластома).

Следовательно, согласно *гистогенетической классификации,* опухоли принято классифицировать и обозначать в соответствии с той тканью, из которой они берут свое происхождение:

- доброкачественные опухоли из эпителия представлены *аденомами* (из железистого эпителия) и *папилломами* (из многослойного плоского и переходного эпителия);

- злокачественные опухоли из эпителия представлены *раками* или *карциномами*;
- злокачественные опухоли из соединительной, мышечной, костной, жировой ткани, а также из кровеносных и лимфатических сосудов называют *саркомами*;
- злокачественные опухоли из кроветворных клеток — *лейкозами*, а из лимфоидных — *лимфомами*;
- злокачественные опухоли центральной и периферической нервной системы — *бластомами*.

Около 90% всех злокачественных опухолей человека составляют карциномы или раки. Самый распространенный в обиходе термин для обозначения всех злокачественных опухолей — это рак (канцер, *cancer*). Однако в научно-медицинской терминологии понятие «канцер» (рак, карцинома) может быть использовано только для злокачественных опухолей из эпителиальных тканей. Тем не менее сегодня эти слова широко и, по-видимому, неправомерно используются в популярной литературе, в журналистике, на телевидении, порой даже и в медико-биологических изданиях для обозначения любой злокачественной опухоли.

С учетом *локализации и особенностей структуры* в отдельных органах опухоли условно подразделяют на две большие группы: органонеспецифические и органоспецифические.

1. *Органонеспецифические опухоли,* несмотря на различную локализацию имеют похожие характеристики своего строения и «поведения» (роста, метастазирования, влияния на организм). На этом базируются гистологические классификации опухолей, в которых отражены разновидности опухолей в зависимости от их строения, степени дифференцировки и злокачественности. Не смотря на общие черты, каждая злокачественная опухоль отличается своей особой гетерогенностью, особым структурно-функциональным и молекулярно-генетическим профилем и особенностями своего «поведения» — патобиологическими и клинико-морфологическими проявлениями.
2. *Органоспецифические опухоли* — опухоли, которые развиваются из клеток определенного органа и сохраняют морфологические, а иногда и функциональные черты, присущие данному органу (опухоли кожи, пародонта, печени, почек, головного мозга, эндокринных желез и др.).

В основе возникновения и дальнейшего прогрессирования естественной и индуцированной гетерогенности по мере роста злокачественных опухолей и их лечения лежит молекулярно-генетическая характеристика, знание которой способствует адекватному выбору таргетной (целевой, молекулярной) терапии. Поэтому в связи с гетерогенностью опухолей имеет практическое значение не только их *органоспецифичность* при локализации в конкретном органе, но и изменяющаяся молекулярно-генетическая специфичность. В научно-практическом плане в настоящее время это актуально для раков различных локализаций, меланомы, лейкозов и лимфом.

В итоге в настоящее время мы являемся свидетелями трансформации традиционной классификационной системы опухолей, основанной на клинических симптомах, гистогенезе и гистологических признаках. Современная классификация

Табл. 16.1. Сравнительная характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей

Характеристика	Доброкачественная опухоль	Злокачественная опухоль
Темпы роста	Медленный рост	Быстрый рост
Определение роста опухоли к окружающим тканям	Экспансивный	Инфильтрирующий (инвазивный)
Вид атипизма	Тканевой	Клеточный и тканевой
Степень дифференцировки клеток	Относительно хорошо дифференцированные, зрелые	Незрелые клетки, с разной степенью клеточной дифференцировки, вплоть до полной анаплазии
Некрозы ткани опухоли	Не характерны. Возможны в крупных опухолях при длительном течении	Характерный признак, более выраженный в продвинутых стадиях
Метастазы	Как правило, не метастазируют	Лимфогенные, гематогенные, перинервальные, имплантационные
Рецидивы после удаления	Редко	Нередко
Прогноз	Обычно благоприятный	Нередко (часто) неблагоприятный

опухолей всех локализаций, предложенная Всемирной организацией здравоохранения, построена по патогенетическому принципу с учетом клинико-лабораторных, патогистологических и молекулярно-генетических характеристик, необходимых для тестирования опухолевой ДНК и дифференциальной диагностики новообразований.

По степени зрелости опухолевых клеток, характеру роста, клиническому течению и степени вреда для организма различают доброкачественные и злокачественные опухоли (*табл. 16.1*).

Как правило, опухоли, построенные из зрелых, полноценно дифференцированных тканей являются доброкачественными, однако иногда и зрелые опухоли могут привести к гибели организма, если их хирургическое удаление не произведено вовремя. Такую опасность, например, могут представлять внутричерепные локализации зрелых (доброкачественных) опухолей, приводящие к сдавлению головного мозга, отеку мозговой ткани, с нарушением функции жизненно важных центров в области ствола, что является непосредственной причиной смерти больного. Другой пример: при субмукозной локализации доброкачественные опухоли тела матки — лейомиомы, могут перекручиваться, что приводит к некрозу стенок сосудов в «ножке» опухоли с последующим профузным, порой смертельно опасным кровотечением.

Важно знать

Принципиальным отличием доброкачественных опухолей от злокачественных является почти исключительно местное воздействие доброкачественной опухоли на организм. Системное влияние с развитием алиментарной кахексии возможно при локализации доброкачественной опухоли в пищеварительном тракте, когда нарушается прохождение пищи.

Кроме того, гормонально активные доброкачественные опухоли приводят к развитию ряда эндокринных синдромов (например, синдрома и болезни Кушинга, акромегалии, синдрома Кона и др.).

Процесс озлокачествления нормальных, диспластичных тканей и, возможно, доброкачественных опухолей называется *малигнизацией.* Согласно современным представлениям, раки и другие злокачественные новообразования — это генетические и эпигенетические заболевания, при которых происходит инактивация генов-супрессоров и активация протоонкогенов. К эпигенетическим нарушениям относятся, в частности, изменения процессов метилирования ДНК, посттрансляционной модификации гистонов и хроматина.

Необходимо запомнить

Злокачественная опухоль (рак, саркома, бластома, меланома) — это патологическое разрастание атипичных клеток, обладающих автономным, прогрессирующим, необратимым ростом.

Атипичные клетки злокачественной опухоли инфильтрируют, разрушают и замещают нормальные ткани.

16.3. ФОНОВЫЕ И ПРЕДОПУХОЛЕВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ПРЕДРАК

В связи с мощной интервенцией в клинику современных методов ранней диагностики опухолей (инструментальных, клинических, лабораторных, патоморфологических, молекулярно-генетических) удается выявить не только начальные формы опухолей, но также изменения, предшествующие их возникновению — фоновые и предраковые заболевания и патологические процессы.

Прижизненное исследование (биопсия) опухолевых тканей и подозрительных участков в отношении возможного их развития позволяет выявить у больного так называемую «доклиническую стадию опухолевой болезни», *неинвазивную форму рака* — «*cancer in situ*», или «карциному 0». Это характерно для таких локализаций как ЖКТ, дыхательные, мочевые и половые пути, кожные покровы. Несмотря на такое, достаточно четкое название — «рак», ранее его считали предраком в связи с частым отсутствием клинических проявлений. Однако это уже возникшая опухоль, требующая срочного лечения и наблюдения. Вначале она не прорастает за базальную мембрану в подлежащие ткани, а в дальнейшем переходит в инвазивные формы. Установлено, что неинвазивному раку предшествуют *предраковые диспластические изменения* в эпителиальном пласте — интраэпителиальная неоплазия высокой степени (*high grade*).

К другим вариантам предрака, который может развиться через месяцы или годы, можно отнести *семейные формы полипоза* толстого кишечника и другие наследственные синдромы первично множественных доброкачественных опухолей. Очевидно, что при таких генетических мутациях, передаваемых из поколения в поколение, можно вполне обоснованно заключить об истинно герминативной природе данных опухолей, поскольку эти генетические мутации передаются из поколения в поколение. Такие «доклинические» формы на уровне

предраковых и неинвазивных раковых изменений уже таят в себе генетические дефекты в соответствующих клетках с признаками нарушения их пролиферации. Описанные формы рака нередко даже с развитием инвазии не проявляются клинически до тех пор, пока у больного не возникают регионарные или отдаленные метастазы.

Важно знать

К настоящему времени круг предраковых изменений строго ограничен интраэпителиальными дисплазиями (неоплазиями) высокой степени и наследственными синдромами первично множественных доброкачественных опухолей с высоким риском малигнизации (*табл. 16.2, 16.3*).

Дисплазия (интраэпителиальная неоплазия) — это морфологическое проявление нарушенной дифференцировки клеток в эпителиальном пласте, выявляемое только при микроскопическом исследовании. При дисплазии увеличивается доля незрелых клеточных элементов и нарушается архитектоника клеточных слоев.

Табл. 16.2. Врожденная предрасположенность к возникновению аутосомно-доминантных опухолевых синдромов

Опухолевый синдром	Ген
Ретинобластома	RB
Синдром множественных опухолей различной локализации Ли–Фраумени	TP53
Меланома	CDKNZA
Семейный аденоматозный полипоз/рак толстой кишки	APC
Нейрофиброматоз типа 1	NF1
Нейрофиброматоз типа 2	NF2
Раки молочной железы и яичников	BRCA1, BRCA2 BRCA — «ген Анджелины Джоли»
Синдромы множественных эндокринных опухолей типа 1 и 2	MEN1, RET
Врожденный неполипозный рак толстой кишки	MSH2, MLH1, MSH6
Синдром невоидной базальноклеточной карциномы	PTCH1

Табл. 16.3. Аутосомно-рецессивные синдромы нарушения системы репарации неспаренных оснований ДНК

Синдром	Ген
Пигментная ксеродерма	Гены, участвующие в эксцизионной репарации нуклеотидов
Атаксия-телеангиэктазия	ATM
Синдром Блума	BLM
Анемия Фанкони	Гены, участвующие в репарации поперечных межхроматидных сшивок ДНК

Предраком считается дисплазия высокой степени — *high grade,* поскольку именно при ней наблюдается наиболее высокий риск развития злокачественной опухоли.

Последовательность изменений в эпителиальном пласте следующая:

дисплазия слабой степени → дисплазия умеренной степени → дисплазия высокой степени → carcinoma *in situ.*

При этом на всех этапах не исключается возможность обратного развития диспластических изменений.

Наиболее частыми *предшественниками с высоким риском малигнизации* являются:

- для рака шейки матки — дисплазия многослойного плоского эпителия влагалищной порции (цервикальная интраэпителиальная неоплазия — CIN);
- для эндометриальной карциномы — атипическая гиперплазия эндометрия с дисплазией;
- для рака легкого — плоскоклеточная метаплазия бронхиального эпителия с дисплазией;
- для колоректальной карциномы — ворсинчатая аденома толстой кишки с дисплазией;
- для плоскоклеточного рака полости рта, вульвы, полового члена — лейкоплакия с дисплазией.

Следующим этапом является *инвазивный рак*, вследствие прорастания опухоли через базальную мембрану; затем происходит инфильтрирующий рост в прилежащие ткани, лимфатические и кровеносные сосуды, развитие регионарных метастазов в лимфатические узлы, отдаленных лимфогенных метастазов, а также гематогенных метастазов во внутренние органы.

В настоящее время определено более четкое представление о *фоновых заболеваниях* и патологических процессах, при которых прослеживается определенный риск возникновения опухолей, больший по сравнению с другими болезнями. В частности, на фоне заболеваний, при которых наблюдаются пролиферативные изменения в тканях, обусловленные хроническим воспалением, вирусными инфекциями, а также при иммунодефицитах различного генеза, могут с определенной долей вероятности возникнуть предраковые дисплазии (интраэпителиальные неоплазии) с последующй малигнизацией. В частности, это относится к раку желудка на фоне воспаления, вызванного *Helicobacter pylorici*.

16.4. БИОЛОГИЧЕСКИЙ АТИПИЗМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Патофизиологическая, патоморфологическая и молекулярно-генетическая характеристики злокачественных новообразований отражают единую биологическую сущность опухолевого процесса, которая позволяет достаточно четко отличать опухолевые клетки и ткани от нормальных, — *биологический атипизм*. Он включает в себя следующие универсальные признаки:

- автономность роста;
- поддержание собственных пролиферативных сигналов;
- прогрессирующий, избыточный рост;
- нестабильность генома и мутации;
- уклонение от иммунной деструкции;
- блокаду супрессоров роста;
- устойчивость к апоптозу;
- клональность опухолей с наличием стволовых опухолевых клеток;
- репликационное бессмертие;
- морфологический (клеточный и тканевой) атипизм, анаплазию;
- опухолевую прогрессию (усиление анаплазии);
- биохимический атипизм: альтерацию клеточного метаболизма, усиление клеточной энергетики;
- индукцию ангиогенеза (в том числе, собственного, опухолевого);
- реактивное воспаление в ответ на рост опухоли;
- инфильтративный деструирующий (разрушающий) рост, инвазию, метастазы.

16.4.1. Автономность опухолевого роста

Автономность опухолевого роста постулируется как один из его ведущих признаков, поскольку у злокачественных новообразований в подавляющем большинстве отсутствует зависимость от регуляторных систем организма. В то же время автономность роста опухоли — условное понятие, поскольку имеются опухоли, которые в той или иной мере воспринимают те или иные сигналы систем организма и частично трансформируются под их влиянием. К таким относят опухоли эндокринной системы, половых органов и молочных желез, нейроэндокринные новообразования. Однако в целом рост опухоли в большей или меньшей степени является автономным, что объясняется полной или частичной независимостью системы внутриклеточных сигнальных путей, регулирующих процессы клеточного деления, апоптоза и репарации ДНК в опухолевых клетках. К этому приводят генетические и эпигенетические изменения, что получило еще одно современное научное определение опухоли: *болезнь генома с горизонтальной клеточной трансформацией и клеточным репрограммированием.*

Важно знать

В процессе опухолевой трансформации геном клетки характеризуется нестабильностью, что в комплексе с продолжающимися мутациями приводит к нарушению основных функций клетки, к неупорядоченности, турбулентности ее нормального биологического статуса. Так возникает автономный путь к малигнизации.

Ранее автономный, прогрессирующий, избыточный рост опухолей традиционно объясняли в первую очередь резистентностью опухолевых клеток к сигналам апоптоза. В последующем было установлено, что опухолевые клетки, в отличие от нормальных, также имеют следующие свойства:

1) продуцируют собственные аутопролиферативные сигналы;
2) не воспринимают влияние ингибиторов сигнальной системы роста (туморсупрессоров);
3) обладают способностью уклоняться от иммунного надзора.

В результате в опухолевой ткани исчезает лимит клеточного деления, блокируется необходимое для нормальной ткани ограничение репликационных возможностей клетки (так называемый «предел Хейфлика», *Hayflick limit*). Такая ситуация владения безлимитным пролиферативным потенциалом получила образное название «клеточного бессмертия». Однако это не «бессмертие опухоли» как таковой, поскольку в процессе инфильтрирующего прогрессирующего роста всех опухолевых структур, дезорганизованных на тканевом и клеточном уровне, возникают вторичные изменения в опухоли, приводящие к ее распаду, опухолевой кахексии и к многочисленным осложнениям, ведущим к гибели организма.

Автономность опухолевого роста проявляется также в том, что по мере прогрессирования опухоли снижается ее чувствительность к химиотерапии, а также чувствительность гормонально-зависимых опухолей к гормональной терапии. Снижается чувствительность организма к лучевой терапии, которая с каждым рецидивом опухоли становится менее эффективной. Стволовые опухолевые клетки, сохраняясь в опухолевой ткани, могут быть более устойчивыми к терапии и тем самым обеспечивать восстановление и прогрессирование опухоли.

Также это теоретически объясняется тем, что опухоль, возникшая из одного клона клеток (моноклоновая), превращается в поликлоновую, так как в ходе опухолевой прогрессии в опухолевых клетках возникают дополнительные спонтанные мутации, и, таким образом, образуются новые субклоны клеток с более злокачественными свойствами. В последующем происходит селекция клеток с высокой стратегией выживания и уходом от иммунного надзора.

Опухолевые клетки приобретают автономность благодаря:

- продукции опухолью факторов роста, рецепторам к ним и другим ростовым факторам, амплификации или мутации в соответствующих генах;
- уменьшению, вплоть до полного исчезновения, кейлонов — ингибиторов роста;
- продукции иммуносупрессирующих продуктов;
- способности опухоли организовать свое собственное микроокружение, участвующее в канцерогенезе;
- факторам ангиогенеза, синтезируемым опухолью и ее микроокружением (обеспечивающим рост сети сосудов);
- слабой антигенности опухолевых клеток вследствие утраты антигенпредставляющих молекул (MHC-I), что делает их малодоступными для опознания иммунокомпетентными клетками.

Важно знать

Опухолевые клетки обладают способностью не только уклоняться от иммунного надзора, но и патогенно воздействовать на Т-клетки. Установлено, что на поверхности опухолевых клеток имеются лиганды 1 и 2 программируемой

клеточной гибели (PD-L1 и PD-L2), которые при взаимодействии с рецепторами PD-1 на поверхности Т-клеток активируют сигнальный путь PD-1 (*programmed death 1*) программируемой клеточной гибели.

16.4.2. Генетические изменения, возникающие в опухолевых клетках. Опухолевая прогрессия

Согласно современным представлениям, выделяют первичные и вторичные «драйверные» мутации (*патогенные*) и мутации «пассажиров» (*нейтральные*). При избирательном повреждающем воздействии на опухоль таргетных препаратов нейтральные мутации «пассажиров» могут приобрести патогенный, «драйверный» характер. Это происходит путем точечных мутаций и хромосомных нарушений. Возникают генные перестройки (вследствие транслокации или инверсии), делеции и амплификации. Результатом служит поддержание канцерогенеза вследствие гиперэкспрессии онкогенов, продукции новых измененных сигнальных белков, угнетения генов-супрессоров опухоли.

Относительно недавно была установлена роль микроРНК как молекулярных маркеров онкологических заболеваний, при гиперэкспрессии которых происходит снижение экспрессии опухолевых супрессоров. Этому также способствуют и эпигенетические (немутационные) изменения, в частности метилирование промотора.

На основании генетических исследований установлен кардинальный признак злокачественных опухолей различного гистогенеза и локализации — *генетическая нестабильность клеток*.

Генетическую нестабильность клеток злокачественных опухолей подразделяют на два независимых пути:

- хромосомную нестабильность (хромосомные амплификации, трансформации, анеуплоидия, потеря гетерозиготности);
- нарушение системы репарации неспаренных оснований ДНК (*Mismatch Repair System — MMR*), приводящее к большому числу мутаций, со сдвигом рамки считывания, формированием стоп-кодонов и последующими нарушениями синтеза белков.

MMR проявляется в *микросателлитной нестабильности* (*MSI*), которая определяется при помощи специальных методов исследования. В качестве одного из таких методов используют полимеразную цепную реакцию (ПЦР), при которой амплифицируются микросателлитные повторы в ДНК, и определяется *микросателлитная стабильность* (*MSS*) или нестабильность генома и ее уровень: высокий (MSI-H) или низкий (MSI-L). Также нарушение системы репарации неспаренных оснований ДНК патоморфолог в современной клинике может диагностировать с помощью иммуногистохимических методов, при которых устанавливается дефицит экспрессии определенных маркерных белков в опухолевой ткани. В настоящее время среди современных молекулярно-генетических методов выделяют секвенирование генов с выявлением микросателлитных повторов. В последние годы разработаны методики определения опухолевой ДНК в циркулирующей крови — так называемая «жидкая биопсия».

Злокачественные опухоли могут быть MSS и MSI. Последние оказались более чувствительными к современным иммунным методам лечения, а также показали более продолжительную выживаемость по сравнению с MCC опухолями.

К таким опухолям относятся: меланома, немелкоклеточный рак легкого, рак почки, колоректальные раки (в том числе синдром Линча — семейные колоректальные раки), рак желудка, рак эндометрия.

Клиническое значение имеет определение именно высокого уровня генетической нестабильности при генетических и патоморфологических исследованиях. Опухоли с низким уровнем генетической нестабильности в клинических характеристиках рассматриваются вместе с генетически стабильными. Это имеет важное прогностическое значение для больного.

Повреждение системы MMR может быть связано с наследственными (герминативными) мутациями генов, ответственных за ее функционирование (MSH2, MLH1, PMS2, MSH3, MSH6 и MLH3). Однако это относится к относительно небольшой группе злокачественных опухолей, в развитии которых играет роль фактор наследственного происхождения. В подавляющем большинстве злокачественных опухолей возникновение мутаций, приводящих к дефекту MMR, обусловлено метилированием промотора гена MLH-1 в самой опухоли (в частности, это установлено для колоректального рака).

Опухолевая прогрессия. Одним из отличительных свойств злокачественных опухолей является их способность к опухолевой прогрессии. Учение об опухолевой прогрессии было разработано в эксперименте Л. Фулдсом в 60-х годах XX в. Основное положение этой теории может быть сформулировано следующим образом: по мере своего существования в организме опухоль непрерывно или прерывисто приобретает ряд новых свойств, которые необратимо за ней закрепляются и придают ей новые все более злокачественные черты.

Теория нашла свое подтверждение в клинической онкологии и онкогематологии (учение об опухолевой прогрессии гемобластозов А.И. Воробьева).

В настоящее время сформулировано *учение о клональной эволюции* опухоли, которая условно подразделяется на естественную и индуцированную в процессе лечения. Современные исследователи патологии опухолевого роста полагают, что именно вследствие клональной эволюции возникает *внутриопухолевая гетерогенность* с последующим селективным преимуществом более злокачественных клонов, и таким путем поддерживается опухолевая прогрессия.

В ходе опухолевой прогрессии в клетках опухоли обнаруживаются следующие фенотипические изменения:

- нестабильность генома, характеризующаяся нарушениями процессов репарации ДНК и контроля за ходом клеточного цикла;
- усиление пролиферации и автономного прогрессирующего роста;
- изменение антигенных свойств с маскировкой MHC-I;
- выработка молекул-антагонистов факторов иммунной защиты;
- воздействие на Т-клетки с активацией сигнального пути программируемой клеточной гибели PD-1 (*programmed death 1*).

Гетерогенность структуры опухоли можно наблюдать при микроскопическом изучении, когда патолог выявляет в ней участки с относительно различным строением тканей и клеток, а также их особыми иммуногистохимическими признаками. При более углубленном изучении клиническим генетиком определяются различные молекулярно-генетические изменения. В процессе лечения может быть выявлен и разный ответ на лекарственные препараты, в том числе и сформировавшуюся со временем устойчивость к таргетной терапии.

16.4.3. Клеточный атипизм, анаплазия. Биохимический атипизм

Для злокачественных опухолей свойственны как тканевой, так и клеточный атипизм. Понятие клеточный атипизм является морфофункциональным, оно включает в себя структурные, метаболические, энергетические, иммунологические, функциональные изменения раковых клеток. Для клинической диагностики патоморфологи используют многочисленные атласы гистологических картин опухолей всех органов и тканей организма. Общей чертой злокачественных новообразований является неоднородность составляющих ее клеток по форме, размеру, строению (плеоморфизм), что отражает естественную внутриопухолевую гетерогенность. В настоящее время принята версия, согласно которой часть этих клеток является раковыми стволовыми клетками, которые сами не пролиферируют, но в состоянии давать активно пролиферирующее потомство клеток. Последние участвуют в процессе метастазирования.

Также предполагают, что дефекты в нормальных стволовых клетках различных органов могут привести к появлению раковых стволовых клеток. Кроме того, не исключается, что относительно дифференцированные раковые клетки (не стволовые) участвуют в трансформации нормальных стволовых клеток в раковые.

Важнейшая отличительная особенность злокачественного роста состоит в нарушении дифференцировки клеток, из которых возникла опухоль, при этом степень утраты клеточной дифференцировки может быть различной. В соответствии с этим различают высоко-, умеренно- и низкодифференцированные опухоли, а также абсолютно недифференцированные, анаплазированные опухоли.

Важно знать

Анаплазия — основная черта злокачественной опухолевой ткани, в ее основе лежит замена специализированных клеток с высоким уровнем дифференцировки низкодифференцированными, а затем и недифференцированными клетками с потерей специфических функций.

Считается, что с уменьшением степени дифференцировки опухоли возрастает угроза для жизни больного. В то же время такие опухоли, обладающие клетками с высоким митотическим потенциалом, как правило, более чувствительны к лучевой терапии и химиотерапии.

Признаки клеточного атипизма включают изменение ядра, цитоплазмы, ультраструктур и клеточных мембран.

Табл. 16.4. Цитогенетические особенности некоторых опухолей

Тип хромосомой аберрации	Опухолевое заболевание
Реципрокная транслокация t(8;14)	Лимфома Беркитта
Реципрокная транслокация t(9;22)	Хронический миелолейкоз
Делеция 13-й хромосомы	Ретинобластома
Делеция 11-й хромосомы	Опухоль почки Вильмса

Ядро опухолевой клетки гиперхромное, имеет больший размер по сравнению с ядром нормальной клетки, и ядерно-цитоплазматическое соотношение «сдвинуто в пользу ядра», вместо 1:4 или даже 1:6 оно может составить 1:1. Для опухолевых клеток характерны активное ядро и «ленивая» цитоплазма. Число фигур митоза увеличено, изменяются также число, форма и размеры хромосом. Возрастает и количество апоптотических телец. Нередко в опухолевых клетках обнаруживают разнообразные хромосомные аберрации. Некоторые из них достаточно специфичны для определенных типов злокачественных опухолей. Их цитогенетические характеристики отражают наследственные механизмы возникновения и в настоящее время используются для диагностики (*табл. 16.4*).

Цитоплазма опухолевых клеток часто характеризуется базофилией, свидетельствующей об активном синтезе клетками белка в условиях их активной пролиферации.

Часто обнаруживается неупорядоченное расположение микротрубочек и микрофиламентов, а также появление промежуточных микрофиламентов, таких как:

- десмин (в опухолях из соединительной и мышечной ткани);
- кератин (в опухолях из эпителия);
- виментин (в лимфомах, саркомах и некоторых карциномах);
- белки нейрофиламентов (в опухолях симпатической нервной системы);
- глиальные филаменты (в глиомах ЦНС).

Современная онкоморфологическая диагностика включает в себя выявление *маркеров опухолей*, что стало возможным при проведении иммуногистохимических реакций, например на цитокератин (для карцином), виментин (для сарком), S-100 в ядрах (для меланом), CD-45 (для лимфом), хромогранин А (для нейроэндокринных опухолей). Для идентификации злокачественных новообразований в клинической практике патолога в содружестве с цитологами и клиническими генетиками используются иммунофлюоресцентные исследования, морфометрический анализ, лазерная микродиссекция, методы гибридизации *in situ,* полимеразная цепная реакция *in situ,* генетические методы (анализ метафазных пластинок, секвенирование, анализ микросателлитной нестабильности).

При электронно-микроскопическом исследовании установлено, что поверхность опухолевых клеток характеризуется повышенной складчатостью, наличием микровыростов, пузырьков и микроворсинок. Последние увеличивают площадь клеточной поверхности, что предполагает активное взаимодействие опухолевой клетки с окружающей тканью и «перекройку ее под себя». Изменение рецептор-

ного аппарата опухолевых клеток является одной из ключевых проблем злокачественного роста.

К аномалиям ультраструктур опухолевой клетки можно отнести появление круглых, гигантских и уродливых митохондрий, свидетельствующих о нарушении энергообразования в клетках опухолей. Доказано, что в опухолях не тормозится эффект Пастера, суть которого заключается в прекращении анаэробного гликолиза в присутствии кислорода. В опухолевой ткани анаэробный гликолиз резко усилен, а тканевое дыхание ослаблено. За открытие энергетических нарушений в опухолевых клетках за счет бескислородного окисления глюкозы Отто Варбургу в 1931 г. была присуждена Нобелевская премия.

Биохимический атипизм. Нарушения метаболизма раковой клетки в целом объединены понятием биохимический атипизм, а Отто Варбург стал автором биохимической теории происхождения опухолей**.** В последние годы были обнаружены изменения состава липидов мембран митохондрий опухолевых клеток. Свойство опухолей поглощать большие количества глюкозы используется сегодня в клинической диагностике быстро растущих злокачественных опухолей методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Биохимический атипизм опухоли проявляется также водно-электролитными нарушениями, количественными и качественными нарушениями синтеза многих белков, в частности MHC-I, что затрудняет распознавание опухоли клетками иммунной системы. Другой вариант проявления биохимического атипизма — продукция опухолью веществ, в норме не синтезируемых исходной тканью, в том числе разнообразных тумор-специфических антигенов, а также гетерогенных и трансплантационных антигенов.

Эти ассоциированные с опухолью антигены используются в качестве клинических и иммуноморфологических маркеров при диагностике и оценке прогноза ряда злокачественных опухолей. Так, при гепатоцеллюлярном раке печени и эмбриональных карциномах прогностическое значение имеют высокие показатели эмбрионального антигена (*α-фетопротеина*). Это гликопротеид, синтезируемый в норме клетками желточного мешка и гепатоцитами плода, но не свойственный тканям взрослого человека. К продуцируемым опухолями эмбриональным антигенам относится также *карциноэмбриональный антиген*, определение которого имеет значение для оценки возможных рецидивов колоректального рака.

Обнаружение *β-субъединицы хорионического гонадотропина* имеет диагностическое значение для хорионкарциномы; сывороточного *простат-специфического антигена* — для рака предстательной железы; β_2*-микроглобулина* — для миеломной болезни, лейкозов, лимфом.

Синтезируемые опухолью антигены (*иммунологический атипизм*) могут быть как строго специфическими для конкретного вида опухоли, так и только ассоциированными с опухолью. Выявление опухолевых антигенов первого типа имеет принципиальное значение для проведения целевой, таргетной терапии злокачественных новообразований (рака молочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, меланомы и др.).

16.4.4. Инвазия тканей и метастазирование

Инвазия тканей и метастазирование — один из универсальных признаков продвинутых стадий злокачественных новообразований. Они являются основным фактором танатогенеза в большинстве наблюдений больных раком различных локализаций. Способность опухолевых клеток к инвазии за пределы базальной мембраны и последующий инфильтративный, деструирующий (инфильтрирующий) рост опухоли обусловлены:

- нарушением межклеточных связей, уменьшением числа и качества молекул адгезии;
- экспрессией интегриновых рецепторов к ламинину, фибронектину, коллагену экстрацеллюлярного матрикса;
- отсутствием контактного торможения движения клеток;
- продукцией опухолевыми клетками протеаз с последующей деградацией экстрацеллюлярного матрикса;
- продукцией опухолевыми клетками факторов, угнетающих иммунные реакции;
- наличием факторов, способствующих миграции опухолевых клеток в строму.

Важно знать

Опухолевые клетки имеют способность прикрепляться к экстрацеллюлярному матриксу вследствие индукции ими молекул адгезии. Также опухолевые клетки индуцируют продукцию стромальными клетками протеолитических ферментов, что облегчает дальнейший инвазивный рост опухоли по направлению к сосудам микроциркуляторного русла.

Облегчение прохождения и прорастания (пермеации) опухолевых клеток в лимфатические и кровеносные сосуды микроциркуляторного русла объясняется:

- распознаванием ими эндотелиальных молекул адгезии;
- модификациями цитоскелета с ослаблением адгезивности;
- усилением мобильности клеток;
- продукцией коллагеназы IV типа, под действием которой повышается проницаемость стенок сосудов.

Метастазирование — отрыв опухолевых клеток от первичного очага и их распространение по организму с образованием дочерних опухолей.

Способность злокачественной опухоли к метастазированию основана на:

- инфильтрирующем росте с инвазией в кровеносные и лимфатические сосуды;
- слабой связи между опухолевыми клетками;
- благоприятной ситуации для их приживления в тканях.

Можно проследить несколько этапов образования метастазов:

1. Начало образования метастазов — это инфильтрирующий рост в собственные сосуды опухоли и сосуды МЦР (пермеация).

2. Внутрисосудистая аггрегация раковых клеток с формирования опухолевого (ракового) эмбола.
3. Тканевая (опухолевая, раковая) эмболия: перенос ракового эмбола с током лимфы или крови с последующей обтурацией сосудов капиллярного типа и фиксацией опухолевых клеток на их интиме с образованием микротромба.
4. Повышение проницаемости, проникновение опухолевых клеток через стенку сосудов в прилегающую ткань.
5. Экстраваскулярная пролиферация опухолевых клеток, индукция ангиогенеза, формирование вторичного (дочернего) опухолевого узла — метастаза.

Образование вторичного опухолевого узла (метастаза) происходит при благоприятной для опухолевых клеток биохимической ситуации микроокружения. Если биохимическое микроокружение оказывается неблагоприятным, то проникшие экстравазально клетки опухоли погибают, или происходит образование дремлющего очага (так называемое «*латентное метастазирование*»).

Отделение клеток от основного опухолевого узла связано с отсутствием феномена контактного торможения, который хорошо изучен при их росте в культуре ткани. В культуре ткани неопухолевые клетки растут в форме монослоя и прекращают рост при его заполнении. Опухолевые клетки в монослое характеризуются так называемым «асоциальным» поведением, растут, наползая друг на друга, и формируют сферические конгломераты — «бородавки».

В лабораторных условиях они легко отделяются друг от друга с помощью стеклянной палочки, так как силы сцепления между ними малы. Это явление объясняется утратой опухолевыми клетками некоторых форм адгезивных молекул, называемых Е-кадгерины (Е-эпителиальные). Однако возрастает плотность других рецепторов, обеспечивающих прикрепление опухолевых клеток к молекулам экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Рецепторзависимая связь позволяет клеткам опухоли передвигаться и прикрепляться к молекулам ЭЦМ. Известно, что мобильность в ткани «позволена» лишь клеткам-фагоцитам и в меньшей мере — лимфоцитам. Это свойство записано в их геноме, и оно связано с выполнением этими клетками определенных функций, требующих передвижения по ткани. Опухолевые клетки приобрели способность передвигаться по ткани, экспрессируя молекулы адгезии к ЭЦМ. После прикрепления к ЭЦМ опухолевые клетки «расчищают» себе дорогу на пути своего передвижения. Для этой цели они продуцируют плазмин, расщепляющий фибрин, а также вырабатывают и секретируют различные протеазы, в частности коллагеназу 4-го типа, облегчая свой переход через стенку мелких сосудов.

В кровотоке и стенке сосуда агрегация опухолевых клеток облегчает их выживаемость и дальнейшую имплантацию в ткани. Попав в кровоток, клетки опухоли становятся особо уязвимыми по отношению к клеткам иммунного надзора, особенно опасны для них нативные киллеры. Однако фактор снижения иммунологической реактивности (пожилой возраст больного и иммунодефициты наследственные и приобретенные), и увеличивающейся по мере прогрессии массы метастазирующих клеток, в совокупности легко преодолевают иммунологический барьер и сводят на нет элиминацию опухолевых клеток из организма.

16.5. СИСТЕМНОЕ ВЛИЯНИЕ ОПУХОЛИ НА ОРГАНИЗМ И СИМПТОМЫ ОПУХОЛЕВОЙ БОЛЕЗНИ. ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ. РАКОВАЯ КАХЕКСИЯ

Изучение патогенеза влияния опухоли на организм, объяснение клинических проявлений и морфологических изменений в организме является приоритетной задачей клинической патофизиологии и онкопатологии. При злокачественных опухолях часто возникают**:** анемия, синдром анорексии-кахексии, синдром распада опухоли, гиперурикемия, гемолитико-уремический синдром, гиперкальциемия, гипонатриемия, лактацидоз, синдром повышенной вязкости крови и паранеопластические синдромы.

Для всех злокачественных заболеваний характерны общие симптомы, которые связаны как с местным, так и с системным воздействием опухоли на организм. Системное воздействие опухоли во многом перекликается с симптомами ООФ повреждения. Наиболее часто встречаются следующие осложнения:

- сдавление и деструкция прилежащих тканей и нарушение функции органов;
- некрозы в опухолях, резорбция продуктов тканевого распада и развитие эндотоксикоза;
- продукция опухолевыми клетками различных биологически активных веществ, в том числе гормонов, рецепторов, с последующим развитием паранеопластического синдрома;
- разрушение прилегающих тканей и достаточно крупных сосудов с возможным развитием кровотечения, угрожающего жизни больного;
- резкое снижение иммунологической защиты с реальной опасностью развития инфекции, которая нередко становится причиной гибели больного;
- ДВС-синдром, вследствие массивного повреждения тканей, с последующими тромботическими и геморрагическими проявлениями и полиорганной недостаточностью. Наиболее часто ДВС-синдром осложняет течение острого промиелоцитарного лейкоза и карциномы простаты.

Паранеопластический синдром. Наиболее частые варианты паранеопластического синдрома представлены в *табл. 16.5*. Многие опухоли, не обладая явным эндокринным происхождением, способны синтезировать и продуцировать гормоны. К таким гормонам относятся АКТГ, АДГ, инсулин, паратгормон и некоторые другие. Эктопическая выработка гормона в опухолевых тканях ведет к возникновению паранеопластического синдрома. Название этого синдрома говорит о том, что он не связан напрямую с опухолевым ростом (нарушением пролиферации и дифференцировки клеток), а относится к его осложнениям в связи с дерепрессией определенных генов (принимающих участие в синтезе гормонов) из-за нарушений в клеточном геноме.

Паранеопластический синдром возникает при мелкоклеточном раке легких и достаточно часто при карциномах молочной железы и толстой кишки. К паранеопластическим синдромам относят возникновение таких аутоиммунных болезней, как дерматомиозит, миастения гравис и синдром Итона—Ламберта. Так, в основе миастении гравис лежит выработка клетками тимомы (опухоли вилочковой железы) структур, сходных с постсинаптическими рецепторами в холинэргических

Табл. 16.5. Влияние опухоли на организм: паранеопластический синдром

Клинические проявления (синдромы)	Опухоли, при которых они возникают	Основные факторы патогенеза
Гиперкальциемия	Плоскоклеточный рак легкого. Рак молочной железы. Почечноклеточный рак. Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых	Продукция родственного белка паратиреоидного гормона, трансформирующего фактора роста альфа (TGF-*α*), активных форм витамина D
Синдром Кушинга	Мелкоклеточный рак легкого. Рак поджелудочной железы. Нейрогенные опухоли	Продукция АКТГ или АКТГ-подобных субстанций
Небактериальный тромбоэндокардит	Инвазивные раки различных органов с метастазами	Факторы, способствующие повышенной свертываемости крови
Венозные тромбозы, тромбоэмболии, тромбофлебиты (синдром Труссо)	Рак поджелудочной железы. Бронхогенная карцинома. Другие аденокарциномы	Активация коагуляционного каскада тканевым фактором — микрочастицами из опухолевой ткани
Нефротический синдром	Раки различных органов	Иммунокомплексный механизм с участием опухолевых антигенов
Синдром неадекватной секреции АДГ — синдром Пархона	Мелкоклеточный рак легкого. Внутричерепные опухоли	Продукция АДГ или предсердного натрийуретического пептида
Гипертрофическая остеоартропатия, симптом барабанных палочек (пальцы Гиппократа)	Злокачественные новообразования легких и плевры. «Дебют-манифестация» операбельного периферического немелколеточного рака легкого	Не установлен. Наблюдается и при ряде других заболеваний, основным патогенетическим фактором которых является гипоксия
Полицитемия	Почечноклеточный рак. Гепатоцеллюлярный рак. Гемангиома мозжечка	Продукция эритропоэтина
Эритробластопеническая анемия	Тимома	Иммунный патогенез; угнетение секреции эритропоэтина; сочетается с гипогаммаглобулинемией
Миастения	Тимома. Бронхогенный рак легкого	Иммунный патогенез
Дерматомиозит	Бронхогенный рак легкого. Рак молочной железы	Иммунный патогенез
Акантокератодермия (*Acanthosis nigricans* — черный акантоз)	Рак желудка. Рак легкого. Рак матки	Иммунный патогенез; влияние эпидермального фактора роста
Гипогликемия	Рак яичника. Фибросаркома. Другие саркомы мезенхимального гистогенеза	Продукция инсулина или инсулиноподобных веществ

периферических синапсах. Другая причина миастении — синдром Итона—Ламберта, при котором клетки комбинированного мелкоклеточного (овсяноклеточного) рака легких синтезируют антитела к потенциал-зависимым кальциевым каналам, что приводит к нарушению нервно-мышечной передачи. В последнем случае антигенами могут служить белки кальциевых каналов.

Различные факторы, продуцируемые опухолевыми клетками, могут провоцировать возникновение как анемии, так и эритроцитоза, тромбоза, тромбоэндокардита, нефротического и других форм паранеопластических синдромов. Этот синдром встречается при опухолях приблизительно в 10% случаев. С одной стороны, он может оказаться первым проявлением еще недиагностированной опухоли, а иногда даже стать причиной гибели больного.

С другой стороны, паранеопластический синдром способен замаскировать симптомы опухоли и помешать как ее ранней диагностике, так и своевременному лечению (удалению). Знание вариантов паранеопластических синдромов позволяет вовремя диагностировать опухоль и улучшать шансы на более благоприятный исход для больного. Например, наиболее демонстративной паранеопластической реакцией является гипертрофическая остеоартропатия, которая часто, как правило, может быть первым проявлением («дебютом») немелкоклеточного периферического рака легкого.

Раковая кахексия. У онкологических больных, особенно при прогрессирующем росте опухоли, ее некрозе и метастазировании возникают общие изменения в организме, которые объединены в комбинированный метаболический синдром, получивший название *раковой кахексии.* Больные, страдающие злокачественными новообразованиями, даже при отсутствии непроходимости и других признаков нарушения нормального пищеварения, как правило, страдают от резко выраженного исхудания за счет уменьшения массы жировой и мышечной ткани (саркопения). Обычно потеря массы тела сопровождается выраженной слабостью и отказом от еды, однако анорексия — важный, но не ведущий патогенетический фактор развития раковой кахексии. В настоящее время имеются четкие доказательства того, что кахексия при раке является результатом действия на организм цитокинов, которые продуцируются не только самой опухолью, но и клетками организма, реагирующими на опухолевый рост. Важнейшим цитокином, вызывающим раковую кахексию, является фактор некроза опухолей (ФНО-α), отсюда его синоним «кахектин». Кроме того, *в патогенезе раковой кахексии* важную роль играют:

- интерлейкины (*ИЛ-1b, ИЛ-6*), активирующие липолиз и подавляющие фактор транскрипции, отвечающий за синтез скелетной мышечной ткани;
- сигнальный путь АТФ-убиквитин-протеаза, влияющий на протеолиз и развитие гиперкатаболизма;
- большая группа факторов, связанных с опухолевым процессом и его лечением, приводящих к развитию анорексии.

16.6. ТЕОРИИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА И ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ОПУХОЛЕВОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ КЛЕТКИ

В настоящее время существует большое количество теорий происхождения рака, или теорий канцерогенеза, каждая из которых вносит свой вклад в понима-

ние этиологии и патогенеза опухолей, в общую копилку представлений о *полиэтиологичности опухолей*, сформулированных в экспериментальной онкологии. Заключение о полиэтиологичности опухолей основывалось на разных вариантах причинных факторов, приводящих в эксперименте к возникновению конкретной опухоли. Ситуация стала проясняться только благодаря развитию методов молекулярно-генетических исследований, в частности, позволяющих исследовать нуклеотидную последовательность ДНК и проводить секвенирование. Были выделены вирусные онкогены и их гомологи в геноме макроорганизмов. В итоге оказалось, что множество патогенетических факторов, предлагаемых различными теориями канцерогенеза, воздействуют на клеточные онкогены, приводя к последующей опухолевой трансформации клеток. Таким образом, было установлено, что канцерогенез при действии различных факторов имеет универсальную генетическую природу.

Первой в исторической ретроспективе была обозначена, а затем и сформулирована теория *химического канцерогенеза*. В последующем было показано значение физических факторов (*теория лучевого канцерогенеза*); биологических агентов (*вирусная и вирусно-генетическая теории*); предшествующих патологических процессов (*теории повреждения и воспаления*), в том числе и формирующих «опухолевое поле» (*полевая теория*). Определенные доказательства получили факторы наследственного генеза (*наследственная теория*), а также эмбриональной и постнатальной дистопии зародышевых клеток (*теория «заблудившихся» зачатков* — хористий и гамартий).

Сегодня показано, что все перечисленные теории отражают широкий спектр возможных факторов этиологии и патогенеза опухолей и опухолевого роста, но при всех обстоятельствах основное звено патогенеза в многостадийном процессе канцерогенеза — это мутации ДНК в геноме соматической клетки.

Экспериментально доказано, что формирование опухоли является многофакторным и многостадийным процессом, начинающимся с того, что канцероген вирусной, химической, лучевой или иной природы (отсюда названия наиболее часто упоминаемых теорий) вызывает неблагоприятные мутации в геноме определенной соматической клетки. Следствием генетических и эпигенетических повреждений ДНК выступают изменения генетического кода и бесконтрольная пролиферация клетки. Соматические мутации не являются наследственными. При наследственных опухолях генетические повреждения передаются через половые клетки. Затем мутантная клетка размножается, и ее потомки являются уже семейством одного клона. Наследственные опухоли, наиболее часто встречающиеся у детей, составляют относительно небольшую группу заболеваний.

Мишени для действия канцерогенных факторов

Протоонкогены (*клеточные онкогены*) — это нормальные гены, усиливающие процессы клеточного роста. Протоонкогены кодируют факторы транскрипции, факторы сигнальных путей роста клеток, факторы «клеточного бессмертия». Важное дополнение: протоонкогены — доминантные гены, поэтому для клональной

опухолевой пролиферации достаточно появления одного мутировавшего протоонкогена. Трансформация протоонкогенов в онкогены происходит вследствие точечных мутаций, амплификации генов, хромосомных перестроек (транслокаций, делеций), вставочного мутагенеза.

Онкогены — это мутировавшие или гиперэкспрессированные протоонкогены, которые приобрели автономное функционирование и не реагируют на нормальные сигналы роста. К ним относятся, например, клеточные онкогены *sis* (протоонкоген PDGF), *erb-B2* или *HER2/neu* (протоонкоген EGFR), *abl* (протоонкоген тирозиназа), *myc* (протоантиген активатор транскрипции).

Гены-супрессоры опухолей (*антионкогены, опухолевые супрессоры*) — их продукты препятствуют опухолевой трансформации клеток. Они выявляются в опухолях, являясь признаком инактивирующих мутаций. Гены-супрессоры опухолей, как было установлено, представлены двумя видами генов: а) тормозящими клеточную пролиферацию; и б) отвечающими за восприятие клеточных повреждений. В зависимости от степени клеточного повреждения обеспечивается прекращение пролиферации или возникновение апоптоза. В настоящее время известны следующие гены-супрессоры опухолей, дефицит которых выявляется при различных злокачественных опухолях: *Rb1*, *TP53*, *APC, BRCA1, CDKN1A, CDKN1B, TPEN*.

Гены, регулирующие апоптоз. Они могут быть как доминантными, так и рецессивными. К таким генам относят *Bcl-2, BAX,* а также нормально работающий белок *p-53*. Нарушение баланса экспрессии этих генов может привести к ослаблению апоптоза и усилению амплификации протоонкогенов. Это обеспечивает «бессмертие» опухолевым клеткам.

Гены репарации ДНК (более 150 генов) обеспечивают клеточному геному стабильность, и поэтому мутации в системе этих генов увеличивают риск возникновения протоонкогенов. Неполная репарация ДНК приводит к генетической нестабильности и открывает путь для возникновения злокачественных новообразований и наследственных заболеваний.

Гены-регуляторы взаимодействий между клетками опухоли и клетками организма. При ряде злокачественных эпителиальных новообразований обнаружены их мутации и функциональные нарушения. В частности, речь идет о генах, которые активируют или ингибируют распознавание опухоли клетками иммунной системы организма хозяина.

Онкогены кодируют продукцию протеинов, получивших название онкобелков, которые стимулируют автономную пролиферацию клеток и являются, следовательно, факторами роста. В отличие от регулируемого в норме многоступенчатого процесса клеточной пролиферации, при раковой пролиферации нарушены все ее этапы.

Так, при разных видах злокачественных опухолей их клетки продуцируют собственные факторы роста вследствие амплификации или мутации в генах или стимулируют к этому клетки стромального микроокружения. При этом пролиферация клеток парадоксально поддерживается за счет экспрессии этими же клетками рецепторов к вырабатываемым ими факторам роста. Например, многие саркомы продуцируют трансформирующий фактор роста альфа (TGF-α) и одновременно

экспрессируют рецепторы к нему. Кроме того, опухолевые клетки способны активировать нормальные стромальные клетки, побуждая их к продукции факторов роста, которые способствуют опухолевой пролиферации.

Многие онкобелки в результате мутаций или гиперэкспрессии также могут играть роль рецепторов факторов роста. Увеличение количества рецепторых белков на клеточной поверхности вследствие амплификации соответствующих генов делает клетки опухолей гиперчувствительными к митогенному эффекту факторов роста. Это установлено, например, в отношении роли рецепторов эпидермального фактора роста (EGF):

- *первого типа* (*ERBB1*) — в патогенезе плоскоклеточного рака легкого, глиобластом, раков в области головы и шеи;
- *второго типа* (*ERBB2, HER2*) — в патогенезе рака молочной железы, аденокарцином легкого, желудка и слюнных желез.

Онкобелки обеспечивают автономный рост опухоли также в результате мутаций в генах, кодирующих компоненты системы передачи сигналов от рецепторов фактора роста с клеточной мембраны на цитоплазму (мембранных G-белков). Важными функциями онкобелков являются также их роль в качестве:

- *вторичных мессенджеров,* обладающих протеинкиназной активностью и передающих сигналы с цитоплазмы на ядро;
- *ДНК-связывающих белков,* вовлекающих ДНК в репликацию с последующим входом клетки в митотический цикл;
- *циклинов и циклинзависимых киназ,* наделенных функцией «контрольно-пропускных ворот» (*check point*) при входе клетки в митотический цикл.

Соответственно, мутации генов, кодирующих продукцию сигнальных молекул, приводят к кардинальным изменениям сигнальной системы раковых клеток и к их постоянной пролиферации.

Среди большого числа сигнальных протеинов в настоящее время показана важная роль в обеспечении непрерывной пролиферации опухолевых клеток двух онкобелков — Ras и Bcr-Abl. Так, у большого числа злокачественных новообразований (20–90%) определяются мутации генов Ras, изменяющие структуру белка, что приводит к активации сигнальной системы.

Виды канцерогенеза

Различают химический, лучевой, вирусный канцерогеноз.

Химический канцерогенез. Разнообразные канцерогены постоянно встречаются на пути человека, однако не у каждого возникает рак вследствие их воздействия. Есть четкие доказательства канцерогенного действия на человека большого числа химических веществ, разнообразных смесей, вредных привычек, профессиональных вредностей, а также собственных продуктов жизнедеятельности организма. Первые сведения о химическом канцерогенезе были получены во второй половине XVIII в. при описании развития рака мошонки у трубочистов под влиянием канцерогенов, содержащихся в саже.

Канцерогены — факторы, вызывающие изменения генетического аппарата клетки (мутации) и ее опухолевую трансформацию.

Классификация канцерогенов (*карциногенов*). Согласно классификации, канцерогены подразделяют по источнику (экзогенные и эндогенные), по воздействию на геном клеток (генотоксические и негенотоксические), по механизму (прямого и непрямого действия).

Карциногены прямого действия включают в себя алкилирующие и ацилирующие продукты, среди которых есть препараты, применяемые по жизненным показаниям для лечения раковых и ряда хронических заболеваний.

Карциногены непрямого действия (прокарциногены) приобретают свои патогенные свойства в результате включения в метаболические процессы в организме. К ним относятся:

- полициклические и гетероциклические ароматические углеводороды (бензантрацен, 3,4-бензопирен, 3-метил-холантрен, 7,12-диметилбензантрацен — ДМБА);
- ароматические амины, амиды, азокрасители (*β*-нафтиламин, бензидин, 2-ацетиламинофлуорен);
- продукты растительного и микробного происхождения (*афлатоксин*, содержащийся в заплесневелых злаках и орехах; противогрибковый препарат *гризеофульвин*; быстро действующий в эксперименте канцероген *циказин*, получаемый из семян распространенного домашнего растения — саговой пальмы; *сафрол* — прекурсор «экстази», применяемый в косметологии; *орехи бетеля* и др.);
- ряд веществ, рассматриваемых в разделе профессиональных вредностей (нитрозамины, винилхлорид, никель, хром, инсектициды, фунгициды, полихлорированные бифенилы и др.)[1].

Стадии химического канцерогенеза. Для веществ прямого действия канцерогенный эффект не требует обязательного воздействия на метаболические процессы, в то время как для веществ непрямого действия канцерогенный эффект проявляется в условиях активации метаболизма. Такие изменения организма направлены на процессы детоксификации канцерогенов при участии зависящих от цитохрома *P-450* монооксигеназ и последующего выведения образующихся продуктов из организма.

Доказано, что химический канцерогенез протекает в две стадии: *инициации* (воздействия на клетки мутагена) и *промоции* (стимуляции пролиферации мутировавших клеток). Стадия промоции продолжается опухолевой прогрессией, ко-

[1] В истории экспериментальной патологии можно найти большое количество научных исследований по получению раковых поражений у животных. Первым был применен *3,4-бензпирен*, более сильным в этом отношении оказался его синтетический аналог — *диметилбензантрацен*. В настоящее время более широко используется *метилхолантрен*. Эти вещества обладают выраженными местными эффектами (при втираниии в кожу и слизистые оболочки) и общими резорбтивными эффектами, вызывая рак в областях, удаленных от места их нанесения. Ароматические амины и некоторые красители — это вещества с органотропным эффектом, т.е они вызывают рак определенных органов. Например, *ацетиламинофлуорен* в эксперименте вызывает рак печени у крыс, а *β-нафтиламин* — рак мочевого пузыря у лиц, занятых в его производстве (Германия, 20-е годы прошлого столетия).

торую часто и вполне справедливо рассматривают как III стадию канцерогенеза, продолжающуюся в течение всего времени существования опухоли. Инициация является результатом прямого контакта экзогенного канцерогена с клеточным геномом. Мишенью для канцерогена является ДНК. Считается, что химические канцерогены чаще обладают не канцерогенными, а мутагенными свойствами, и порой мутагенные и канцерогенные свойства у них не совпадают. Однако для воспроизведения в эксперименте химической опухоли одного контакта с канцерогеном недостаточно. Для увеличения числа опухолевых клеток необходимо дальнейшее влияние веществ-промоторов, которые, будучи нетуморогенными, усиливают пролиферацию генетически измененных клеток.

Промоторы играют роль факторов-толкачей в плане их влияния на клеточный рост. На роль промоторов, участвующих в формировании злокачественных опухолей у человека, претендуют гормоны, сложные эфиры форбола, избыточный уровень жиров в пище (например, при раке толстой кишки и молочной железы); высокий уровень эстрогенов в период начинающейся менопаузы (при эндометриальной карциноме); а также одну из самых важных ролей играет *хроническое воспаление*, при котором ускоряются пролиферативные процессы и возрастает опасность мутаций (при раках различных локализаций). Главным в действии промоторов и их роли в канцерогенезе является стимулирование клеточной пролиферации. При этом увеличивается потребность организма в местных ростовых факторах, которые могут сыграть промоторную роль в плане опухолевого роста.

В схеме классического эксперимента с двустадийным канцерогенезом (*ДМБА* — инициатор, кротоновое масло — промотор, скипидар — вещество, ликвидирующее эффект инициации) четко показано значение последовательности воздействия веществ для канцерогенного эффекта (*табл. 16.6*).

Важно знать

В двустадийном канцерогенезе воздействие инициатора приводит к непосредственному повреждению ДНК и к мутации онкогенов, однако только последующее воздействие промоторов может привести к усиленной клональной пролиферации мутировавших клеток. Последующие мутации приводят к формированию злокачественной опухоли. Химические канцерогены непрямого действия становятся активными при включении эндогенных метаболических путей.

Табл. 16.6. Схема двустадийного химического канцерогенеза

Инициация	Используемые вещества (последовательность)	Результат
1. *ДМБА*	Кротоновое масло	Опухоль
2. *ДМБА*	Скипидар	Нет опухоли
3. *ДМБА*	Кротоновое масло, затем скипидар	Опухоль
4. *ДМБА*	Скипидар, затем кротоновое масло	Нет опухоли

В настоящее время экспериментально доказано, что для возникновения опухолевого клона должно произойти несколько мутаций онкогенов, что приводит к нестабильности генома мутирующих клеток.

Лучевой канцерогенез. Любые формы лучевой энергии, такие как ультрафиолетовая часть солнечного спектра, ионизирующее излучение в форме α-, β- или γ-частиц, рентгеновское излучение, действие протонов или нейтронов, обладают способностью вызывать опухолевую трансформацию различных видов клеток *in vitro*, а также вызывать опухоли как у различных видов животных, так и у человека. Под действием ионизирующего излучения возникают повреждения хромосом, их перестройка и точечные мутации, что влияет на активацию канцерогенеза.

Прослеживается связь между высокими дозами ультрафиолетового облучения (УФО) и меланомой и раком кожи. Описаны раки как проявление профессиональных болезней у врачей-рентгенологов и лиц, занятых в атомной промышленности. Трагедии в Японии и Чернобыле также подтвердили связь между радиоактивным облучением и возникновением злокачественных опухолей. Лучевой канцерогенез доказан для возникновения лейкозов, опухолей щитовидной и молочной желез при общем облучении в зонах радиоактивного поражения. Местное воздействие больших доз ионизирующего излучения может вызвать злокачественные новообразования кожи (раки, меланому) и костей (саркомы).

УФО является фактором риска в плане возникновения различных злокачественных опухолей кожи: плоскоклеточного рака, базальноклеточной карциномы и меланомы. Степень риска зависит от длины волны ультрафиолетовых лучей, времени экспозиции, площади облучения, а также от конституциональных особенностей облученного организма. Особенно чувствительны к ультрафиолету люди со светлой кожей и рыжеволосые, не обладающие должной адаптацией кожи к длительному его воздействию.

Ультрафиолетовые лучи обладают множеством патогенных эффектов в отношении клеток, включая их повреждения, вплоть до некроза, торможение нормальной регуляции клеточного деления, инактивацию внутриклеточных энзимов, хромосомные и генные мутации. Мутагенная активность УФО связана с формированием пиримидиновых димеров в ДНК. В норме такие повреждения ДНК восстанавливаются благодаря вырезке нуклеотидов при участии эксцизионной репаразы и последующего включения энзимов репарации ДНК. Этот процесс требует участия около 20 генов, ответственных за репарацию ДНК. После частых и интенсивных УФО лиц с наследственными и приобретенными дефектами репарации ДНК не происходит восстановления ее структуры в полной мере и возникают предпосылки для развития злокачественных опухолей кожи (плоскоклеточных раков и меланомы).

Установлены определенные иерархические последовательности лучевых раков. Первое место по частоте возникновения занимают лейкозы. У молодых лиц 1-е место принадлежит раку щитовидной железы. Средней частотой отмечены раки молочной железы, легкого и слюнных желез.

В коже, костях и в ЖКТ имеется относительная устойчивость к общему облучению, несмотря на то что клетки слизистой оболочки ЖКТ чувствительны к радиационной гибели. Однако врач, исследуя анамнез больного, в своих дальней-

ших умозаключениях должен придерживаться следующего правила: «воздействие ионизирующей ионизации может превратить любую нормальную клетку в опухолевую». Помимо возможности малигнизации клеток, лучевое повреждение приводит к сокращению продолжительности жизни человека, раннему старению, тератогенному воздействию на половые клетки, эмбриогенез и плод.

Важно знать

Молекулярные основы всех лучевых раков тесно связаны с повреждениями хромосом и различными мутагенными эффектами любых видов ионизирующей радиации. При этом, как и в случае эффекта УФО, важную роль играет возникающий дисбаланс между повреждением и репарацией ДНК. Последняя не выдерживает мощного напора повреждения, особенно это выражено, например, при таком фоновом заболевании как пигментная ксеродерма.

Вирусный и микробный канцерогенез. Теории вирусного канцерогенеза (вирусная и вирусно-генетическая) в исторической ретроспективе были в основном разработаны в экспериментах на животных. Существуют многочисленные доказательства онкогенного влияния некоторых вирусов на животных самого разного уровня их биологической организации. Вирусная теория (А. Боррель, 1903) возникла исключительно как инфекционная, поскольку речь шла об инфицировании. К онкогенным вирусам животных относят вирус куриной саркомы (*RSV*) П. Рауса (1911), вирус Д. Биттнера — фактор молока при опухолях молочных желез мышей (1933), вирус слюнных желез мышей Л. Гросса (1953), а также вирусы лейкозов мышей, крыс, хомячков (Молони, Граффи, Раушера и др.). Эти вирусы используются для изучения канцерогенеза в эксперименте.

Вирусно-генетическая теория (Л.А. Зильбер) предполагала включение вирусной ДНК в геном клеток организма, что ведет к последующей опухолевой трансформации. В настоящее время продолжается открытие новых конкретных механизмов влияния вирусных факторов на клетки-мишени.

Изначально относительно небольшой список онкогенных вирусов у человека постепенно возрастает. Так, в 2008 г. Нобелевская премия в области физиологии и медицины была присуждена Харальду цур Хаузену (*Harald zur Hausen*) за открытие вирусов папилломы человека HPV, вызывающих рак шейки матки. В начале XXI в. был четко идентифицирован близкородственный к вирусу лейкоза крупного рогатого скота Т-лимфотропный вирус человека 1-го типа (HTLV-1), вызывающий Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых. Сегодня широко внедряется в повседневную практику диагностика и мониторинг онкологических больных с помощью маркеров ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Речь идет о диагностике с помощью ПЦР (полимеразной цепной реакции, ПЦР-диагностика), определении вирус-специфических антител, молекулярно-генетических исследованиях.

В настоящее время определен круг биологических канцерогенных агентов, имеющих важное патогенетическое значение для человека:

- вирус гепатита В (HBV);
- вирус гепатита С (HCV);

- вирусы папилломы человека (HPV);
- ВИЧ-1;
- вирус Эпштейна–Барр (*Human gammaherpes virus — EBV*);
- вирус герпеса человека 8-го типа — герпес-вирус саркомы Капоши (HHV-8, KSHV);
- полиомавирус человека 5-го типа (*Merkel cell polyoma virus — MCPyV*);
- Т-клеточный лимфотропный вирус человека 1-го типа (HTLV-1);
- *Helicobacter pylori;*
- животные-паразиты (*Opisthorchis viverrini, Clonorchis sinensis, Schistsoma haematobium*).

Все онкогенные вирусы подразделяют на ДНК- и РНК-содержащие. ДНК-содержащие вирусы животных, такие как аденовирусы и многие полиомавирусы, могут вызывать опухоли только в лабораторных условиях. Другие вирусы (например, бычий вирус папилломы) вызывают как доброкачественные, так и злокачественные опухоли у их природных хозяев.

В настоящее время для вирусного канцерогенеза в экспериментальной онкопатологии постулируются два механизма превращения клеточного протоонкогена в онкоген.

Первый механизм (вставочный, или инсертный) связан с интеграцией вирусного генома, в результате провирусная ДНК оказывается вставленной в клеточный протоонкоген, после чего мутировавший протоонкоген становится онкогеном. В случае с РНК-содержащими вирусами последние должны синтезировать ДНК на матричной РНК, используя для этого энзимобратную транскриптазу.

Второй механизм реализуется через вставку или прикрепление сильного вирусного промотора (он может быть использован и для собственной репликации) к протоонкогену, усиливая амплификацию последнего. Эти промоторные вирусные области называют концевыми областями длительного повтора (*long terminal repeat units*). Например, такой промоторный вирусный ген, прикрепляясь к гену синтеза тяжелых цепей иммуноглобулина, может привести к опухолевой патологии в форме плазмоцитомы. Присоединяясь же к протоонкогену, ответственному за синтез GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора), этот промотор может привести к неконтролируемой пролиферации миелоидных клеток гранулоцитарного ряда и возникновению хронического миелоидного лейкоза.

Краткая характеристика патогенеза опухолей человека, ассоциированных с ДНК-содержащими вирусами. HPV, EBV, HHV-8, HBV — это наиболее часто встречающиеся ДНК-содержащие вирусы, поражающие людей и строго ассоциированные с возникновением у них злокачественных новообразований.

MCPyV (полиомавирус человека 5-го типа) был открыт в 2008 г. Он асссоциирован с редкой злокачественной опухолью кожи с эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировкой — карциномой Меркеля, обнаруживаемой у пожилых людей с иммунодефицитом.

В семействе папилломавирусов (HPVs) вирусы высокого риска (8-й, 16-й, 18-й, 31-й типы) ассоциированы с развитием плоскоклеточного рака шейки матки, по-

лового члена, ануса. Вследствие взаимодействия вирусного онкогена E6 с опухолевым супрессором p53 и вирусного онкогена E7 — с pRb запускается процесс торможения апоптоза инфицированных клеток и опухолевая пролиферация. Знание данного механизма позволило разрабатывать эффективные вакцины с целью профилактики рака аногенитальной зоны.

Вирус Эпштейна–Барр (EBV) обладает способностью значительного и многообразного воздействия на геном В-лимфоцитов и эпителиоцитов у человека. EBV ассоциирован с развитием инфекционного мононуклеоза (доброкачественного заболевания), а также лимфомы Беркитта, лимфомы Ходжкина, В-лимфопролиферативных посттрансплантационных лимфом, рака различных локализаций (носоглотки, миндалин, слюнных желез, тимуса, желудка и др.). Основной вирусный онкоген EBV — это латентный мембраный белок 1 (LMP1), индуцирующий пролонгированную клеточную пролиферацию вследствие активации различных сигнальных путей (NF-κB, JNK, p38 MAPK, JAK/STAT, и PI3K-Akt). Кроме того, LMP1 ингибирует p53, опухолевый супрессор, что влечет за собой устойчивость клеток к апоптозу, а также обладает рядом других свойств, способствующих опухолевой трансформации тканей. В патофизиологическом аспекте вирусный канцерогенез EBV продолжает оставаться объектом дальнейшего исследования с учетом латентного периода возникновения патологии и роли дополнительных факторов патогенеза.

Вирус герпеса человека 8-го типа (HHV-8, KSHV) ассоциирован с саркомой Капоши, крупноклеточной В-клеточной лимфомой (первичной выпотной, или эффузионной) и агрессивно протекающим вариантом мультицентрической болезни Кастлемана. Вирус передается со слюной и половым путем, опухолевый процесс развивается, как правило, на фоне иммунодефицита (преимущественно при ко-инфекции ВИЧ и посттрансплантационной иммуносупрессии). Вирус часто выявляется у населения Африки и среди гомосексуалистов Западной Европы и Северной Америки. Вирус инфицирует В-клетки периферической крови и ротоглотки и эпителиальные клетки. Геном вируса в виде двуспиральной ДНК обнаруживается в ядрах клеток, где он может существовать латентно. В геноме KSHV имеются гомологи генов человека, что имеет непосредственное отношение к индукции и прогрессированию опухолевой трансформации. При развитии процесса происходит репликация вируса, и геном KSHV выявляется уже в ядрах эндотелиоцитов, которые изменяют свою морфологию, приобретая веретенообразную форму, и пролиферируют. Мультицентрическая пролиферация сосудистых структур охватывает кожу, а затем внутренние органы и лимфатические узлы.

Вирус гепатита В (HBV), представитель семейства гепаднавирусов (содержащих ДНК, DNA) имеет самое непосредственное отношение к возникновению рака печени. ДНК вируса выявляется в опухолевых клетках гепатоцеллюлярного рака в интеграции с ядерной ДНК. В геноме вируса определены четыре гена, один из которых (поверхностный антиген) выявляется при специальной окраске на гистологических препаратах. На фоне гибели инфицированных гепатоцитов и репаративной регенерации происходит активация процессов онкогенеза, вследствие

вторичных перестроек хромосом и мутаций в геноме гепатоцитов. Механизм канцерогенеза при действии HBV объясняется различными гипотезами о многостадийной опухолевой трансформации гепатоцитов при участии клеточных онкогенов, тормозящих апоптоз. Геном HBV содержит ген HBx, который прямо или опосредованно влияет на транскрипционные факторы, сигнальные пути, повреждает функцию p53.

Вирус гепатита С (HCV). Из группы РНК-содержащих онкогенных вирусов (онкорнавирусов) доказанным является участие HCV в возникновении рака печени у человека. Канцерогенез при действии HCV объясняют его персистенцией в гепатоцитах и уклонением от иммунного ответа. При этом белки вириона, в частности сердцевинный белок, могут ингибировать апоптоз, блокировать сигнальные пути, приводя к трансформации и опухолевой пролиферации. Канцерогенный эффект HCV, как и HBV, — многофакторный при ведущей роли хронического иммунного воспаления, альтерации гепатоцитов, их репаративной регенерации, повреждения ДНК продуктами перекисного окисления липидов.

Т-клеточный лимфотропный вирус человека 1-го типа (HTLV-1) является пока единственным доказанным ретровирусом, непосредственно, этиологически связанным с патогенезом злокачественной опухоли у человека — Т-клеточной лимфомы/лейкоза взрослых. Вирус инфицирует *$CD4^+$Т-клетки,* клоны которых пролиферируют и подвергаются опухолевой трансформации. Пути передачи: половой, переливание крови и ее продуктов, кормление грудью. Молекулярные механизмы канцерогенеза при этом заболевании точно не установлены, хотя нет сомнений в непосредственном участии вируса в опухолевой трансформации. Большое значение имеет вирусный ген *tax,* который стимулирует транскрипцию вирусной РНК и изменяет транскрипцию ряда генов $CD4^+$Т-лимфоцитов, влияет на сигнальные белки клетки, усиливает генетическую нестабильность клеток путем вмешательства в процессы репарации ДНК и ингибирования контрольных точек клеточного цикла. В итоге тормозятся процессы апоптоза, повышается риск мутаций и прогрессирует моноклональная опухолевая пролиферация.

Изучение влияния *кишечного микробиома* на возникновение колоректального рака в последние годы стало одной из приоритетных проблем в онкопатологии человека и экспериментальной патологии, поскольку его частота существенно возрастает, особенно у молодых людей. Колоректальный рак является вторым по частоте среди причин смертности от рака во всем мире. Кишечные микробы оказывают влияние на повреждение и метилирование ДНК, экспрессию некодирующих РНК, а также на структуру хроматина эпителиоцитов толстой кишки. Исследуется роль микробных композиций, инвазивных полимикробных биопленок и отдельных видов бактерий. На мышиных моделях установлено изменения некоторых генов и сигнальных путей под влиянием кишечного микробиома, в частности сигнального пути WNT, регулирующего пролиферацию клеток, их дифференцировку и развитие злокачественных новообразований. Помимо колоректального рака, определенные связи между микробиомом, иммунной системой, воспалением и онкогенезом обнаружены при раке пищевода, желудка, поджелудочной железы, печени, молочной железы, женских половых органов.

16.7. АНТИБЛАСТОМНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА: ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ. ОПУХОЛЬ И ИММУНИТЕТ. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОВРЕМЕННОЙ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

Биологическая задача противоопухолевых механизмов защиты организма при их полноценном функционировании заключается в предупреждении возникновения опухоли, противодействии ее развитию и прогрессированию, что выражается в антибластомной резистентности (устойчивости) организма.

Механизмы антибластомной резистентности представлены в организме целым рядом биологических феноменов, приобретенных человеком и животными в процессе их биологической эволюции. Они включают сложный комплекс неспецифических и специфических реакций организма:

- *антионкогены* (*гены тумор-супрессоры*), тормозящие опухолевую пролиферацию и способствующие апоптозу опухолевых клеток;
- *гены, кодирующие репарацию ДНК;*
- *система иммунного надзора* — ответные реакции врожденного и приобретенного иммунитета (цитотоксические Т-клетки, лимфокин-активированные киллеры, макрофаги, антитела к опухолевым антигенам и др.).

Первой линией обороны против опухолей, несомненно, являются антионкогены, или тумор-супрессирующие гены, данные эволюцией как сдвоенный контрфактор, работающий против онкогенов. Утрата антионкогенов происходит, например, при ретинобластоме.

Вторым важнейшим механизмом противоопухолевой устойчивости является система энзимов репарации ДНК. Клинически это доказано на примере нескольких синдромов (синдром Фанкони, пигментная ксеродерма, синдром Блума).

К превентивным и собственно противоопухолевым относят *специфические* и *неспецифические* механизмы иммунной защиты организма. Доказательством важной роли иммунного надзора за опухолевыми клетками служит факт повышенной заболеваемости злокачественными опухолями (лимфомами, лейкозами, саркомами, раками) при иммунодефицитах.

К лицам со сниженной иммунологической реактивностью относятся:

- больные ВИЧ-инфекцией;
- больные, подвергавшиеся достаточно длительной химиотерапии;
- больные, длительное время получавшие иммуносупрессивные препараты;
- лица после трансплантации костного мозга, предварительно получавшие курс облучения;
- дети с врожденными иммунодефицитами.

При злокачественных опухолях определяются два характерных признака:

1) иммунное воспаление в прилежащих тканях с инфильтрацией опухоли и гибелью опухолевых клеток;
2) способность опухолевых клеток уклоняться от повреждающего действия клеток воспаления.

Антибластомная резистентность организма включает в себя также и способность воздействия на опухоль с целью преодоления резистентности самой опухоли.

На активацию такой способности направлены современные методы химио- и иммунотерапии. Выраженный иммунный ответ с увеличением количества иммунных клеток коррелирует с более благоприятным клиническим исходом, например, при некоторых раках и меланоме. Однако свойства опухоли клонально эволюционируют, и это способствует ее резистентности к терапии. Следовательно, клоны опухолевых клеток устраняются иммунной системой до тех пор, пока они не приобретают способности уклоняться («ускользать») от обнаружения иммунной системой, либо самостоятельно активно подавлять иммунные реакции. Задачей современной таргетной терапии злокачественных новообразований является установление конкретных ключевых точек воздействия химио- и иммунных препаратов. Так, обнаружение общей мутации гена BRAF (V600E) при разных видах злокачественных опухолей может быть возможной мишенью для действия BRAF-ингибитора; мутации KIT — для таргетной терапии рака легкого; мутации HER2 — для таргетной терапии рака молочной железы и т.д.

В основе терапевтического воздействия на злокачественную опухоль лежат методы адъювантной и неоадъювантной терапии. Примером могут служить основные принципы таргетного воздействия на меланому, злокачественную опухоль нейроэктодермального происхождения из пигментной ткани. Меланома составляет небольшой процент от всех злокачественных новообразований кожи, однако она является самой частой причиной смерти среди всех больных с кожными малигнизациями. Применение таргетной терапии позволило значительно снизить этот показатель.

Решение проблемы взаимодействия опухоли с иммунной системой организма будет способствовать эффективной иммунотерапии злокачественных опухолей, начало которой уже положено в наши дни. Так, Нобелевская премия в области физиологии и медицины в 2018 г. была присуждена американским иммунологам Джеймсу Элисону и Тасуку Хондзё за открытие метода лечения рака путем угнетения негативной иммунной регуляции.

В США в 2018 г. на государственном уровне было утверждено «*pan tumor*» показание для иммунотерапии любых злокачественных опухолей с нарушением системы репарации ДНК и микросателлитной нестабильностью новым препаратом Пембролизумаб — ингибитором контрольных точек иммунитета.

Роль иммунной системы в канцерогенезе является более сложной, чем это представлялось ранее. Благодаря четким методам определения функционального состояния и различных фенотипов иммунных клеток, было установлено, что противоопухолевыми свойствами обладают:

- клетки-эффекторы врожденного иммунитета — NK-клетки (естественные киллеры);
- клетки приобретенного противоопухолевого иммунитета — $CD3^+CD8^+$T-клетки (цитотоксические лимфоциты), NKT-клетки (естественные киллеры Т-лимфоциты);
- антигенпредставляющие $CD4^+$Th-клетки (хелперы 1-го типа);
- дендритические клетки, а также макрофаги (активированные противоопухолевые М1Мф).

Другие клетки иммунной системы, такие как Т-регуляторные (Treg) клетки и миелоидные супрессоры (*myeloid derived suppressor cells*, MDSC), напротив, являются туморогенными, способствуя росту опухоли и ее инвазии и ангиогенезу.

Иммунологическая специфичность цитотоксических лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$Т-клеток) направлена против опухолеспецифических и опухолеассоциированных антигенов.

NK-клетки (естественные киллеры) обладают цитолитическими свойствами и, возможно, способны распознавать и уничтожать раковые стволовые клетки. NK-клетки способны разрушать опухолевые клетки без предварительной иммунизации их опухолевыми антигенами. Считается, что именно этим клеткам принадлежит первая роль в противоопухолевом неспецифическом иммунитете. Наибольшая эффективность натуральных киллеров объясняется тем, что при снижении экспрессии HLA опухолевыми клетками затрудняется их распознавание рецепторным аппаратом цитотоксических лимфоцитов, которые иммунизированы против опухолевых антигенов, а естественные киллеры исправляют это положение. Не обладая свойством распознавания антигенов, они распознают лектиновые рецепторы на любых интенсивно размножающихся клетках. Опухолевые клетки относятся именно к такой категории клеток. При контакте NK-клеток с опухолевыми формируются белки-перфорины, образующие сквозные каналы в ее мембране и гранзимы, активирующие апоптоз клетки. Этот цитолиз и апоптоз тормозятся в случае встречи натуральных киллеров с молекулами MHC-I на нормальных клетках.

Функции NKT-клеток (естественных киллеров Т-лимфоцитов) в противоопухолевой защите многообразны: продукция цитокинов, обеспечение связи между врожденным и приобретенным иммунитетом, стимулируют активность цитотоксических клеток, оказывают прямое цитотоксическое воздействие, а также подавляют ангиогенез в опухоли благодаря продукции ИФН-γ.

Роль цитокинов рассмотрим на примере *ИЛ*-2, который, являясь сильным митогеном, обеспечивает усиленную пролиферацию лимфоцитов. Учитывая первейшую и наиважнейшую роль лимфоцитов в борьбе с опухолями, при лечении некоторых опухолей (гипернефроидный рак почки и меланома) используется метод адоптивной терапии (от англ. *adopt* — усыновлять). Суть этого метода заключается в создании банка Т-лимфоцитов больного, активированных (*in vitro*) *ИЛ*-2. После такой стимуляции лимфоциты называются лейкин-активированные. После введения в организм больного обработанные подобным методом клетки более активно разрушают опухоль.

Другой пример — роль в противоопухолевой защите ФНО-α и ФНО-β, медиаторов ООФ, которые усиливают местные реакции, приводящие к деструкции опухоли. Системное влияние на организм в большей степени характерно для ФНО-α, что приводит к кахексии больного злокачественной опухолью (*син.* кахектин). Местный эффект больше выражен у ФНО-β, называемого лимфотоксином, что проявляется высоким цитопатогенным влиянием на опухолевые клетки, вплоть до их полного лизиса и гибели.

Противоопухолевый эффект ФНО обусловлен:

- развитием геморрагического некроза опухоли в связи с тромбозом в сосудистом русле опухоли, обусловленном индуцированной продукцией опухолевыми клетками фактора VII, необходимого для синтеза протромбиназы;
- активацией различных феноменов иммунных защитных реакций, например, увеличение количества клеток воспаления, интенсивности лимфоцитарной инфильтрации, активация макрофагов, их мобильности и оснащение оксидантами;
- увеличением экспрессии MHC-I на опухолевых клетках и MHC-II на антигенраспознающих клетках, что облегчает иммунное распознавание и дальнейшую элиминацию из организма опухолевых клеток;
- торможением репарации поврежденных ДНК в опухолевых клетках, тем самым препятствуя сохранению их жизнеспособности и, наоборот, способствуя их апоптозу.

Антитела, обладая разнообразными эффекторными функциями, при опухолевом иммунитете играют вспомогательную роль. Они участвуют в формировании антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ), антителозависимого фагоцитоза и комплементзависимого лизиса опухолевых клеток.

Иммунорезистентность самой опухоли со временем прогрессирует, что обусловлено не только туморогенными реакциями иммунной системы хозяина, но и собственными свойствами опухоли ускользать от иммунного надзора. К ним, в частности, относятся:

- *низкая иммуногенность антигенов опухоли*, вплоть до антиген-негативности;
- *постоянная модификация антигенов;*
- *гетерогенность и клональная эволюция опухоли;*
- *потеря экспрессии рецепторов MHC-I*;
- *потеря Ко-стимулирующих молекул;*
- *приобретение резистентности к апоптозу;*
- *продукция опухолевыми клетками факторов,* подавляющих иммунитет и приводящих к апоптозу Т-клеток.

В ходе опухолевой прогрессии идет селекция антиген-негативных субклонов, т.е. опухолевых клеток с низкой антигенной активностью, плохо распознаваемых системой иммунного надзора. В то же время клоны клеток с выраженной иммуногенностью элиминируются гораздо легче. Это связано с тем, что по мере опухолевой прогрессии опухолевые клетки, будучи менее зрелыми, не приобретают нормальных антигенов MHC-I, наличие которых необходимо для иммунного распознавания Т-лимфоцитами. Последние специализируются на иммунном распознавании новых опухолеспецифических антигенов опухолевых клеток, которые не всегда экспрессируются должным образом.

Трудности распознавания связаны с тем, что опухолевые антигены включают в себя «свое» и «чужое», другими словами, эти клетки и свои, и чужие. Некоторые опухоли, такие как меланома и гепатоцеллюлярная карцинома, способны вызывать апоптоз цитотоксических $CD8^+$ лимфоцитов. Опухолевые клетки не вырабатывают Ко-стимулирующий иммунный ответ молекулы, необходимый для активации Т-клеток. К этому можно добавить, что опухолевый процесс, являясь одним из вари-

антов острофазового ответа, сопровождается гиперкортицизмом. Однако известно, что высокие концентрации кортизола в крови также способствуют иммуносупрессии.

Важно знать

Опухоль, с одной стороны, чаще возникает у лиц с иммунодефицитами, а с другой — она сама вызывает иммуносупрессию.

Решение проблемы взаимодействия опухоли с иммунной системой организма будет способствовать эффективной иммунотерапии злокачественных опухолей, начало которой уже положено в наши дни.

Резюме

Опухоль — типовой патологический процесс, в основе которого лежит чрезмерный патологический рост клеток, тканей с нарушением формообразования, кардинальными изменениями их структурно-функциональных и молекулярно-генетических характеристик.

Различают доброкачественные и злокачественные опухоли, органонеспецифические и органоспецифические опухоли.

Причиной опухоли являются этиологические факторы — канцерогены, вызывающие изменения генетического аппарата клетки (мутации) и ее опухолевую трансформацию. Канцерогены подразделяются на экзогенные (химические, вирусные, лучевые) и эндогенные (свободные радикалы, перекиси, производные тирозина, триптофана и др. аминокислот).

Биологические особенности опухоли: автономность опухолевого роста, генетическая нестабильность, атипизм, анаплазия, инфильтрирующий рост, инвазивность и метастазирование, опухолевая прогрессия.

Этапы развития опухоли: предраковые диспластические изменения, доклиническая стадия (неинвазивная), инвазивный рак.

Системное влияние опухоли на организм проявляется паранеопластическим синдромом, раковой кахексией.

Вопросы и задачи для повторения

1. Определение понятия «опухоль».
2. Отличие доброкачественных опухолей от злокачественных.
3. Определение понятия «предрак». Формы патологии, относящиеся к предраковым состояниям.
4. Биологические особенности злокачественных опухолей, их характеристика.
5. Определение понятия «канцерогены». Виды, характеристика.
6. Паранеопластический синдром.
7. Раковая кахексия.
8. Патофизиологические основы современной таргетной терапии опухолей.

Задача 1

У больного с синдромом Итона—Ламберта при госпитализации была обнаружена овсяноклеточная карцинома легких.

1. Какова связь между овсяноклеточной карциномой легких и синдромом Итона–Ламберта?
2. Перечислите возможные осложнения, возникающие в организме больного со злокачественной опухолью.

Задача 2

Какую из ниже приведенных последовательностей введения трех веществ следует избрать для того, чтобы при введении их под кожу мышам у последних с наибольшей вероятностью развилась злокачественная опухоль?

Варианты последовательностей:

I. ДМБА (диметилбензантрацен) → скипидар → кротоновое масло.
II. ДМБА → кротоновое масло → скипидар.
III. Кротоновое масло → ДМБА → скипидар.

1. Объясните свой выбор последовательности.
2. Какие стадии химического канцерогенеза вам известны?
3. Какие факторы внешней и внутренней среды организма могут играть важную роль на I и II стадии канцерогенеза?

ЧАСТЬ 2

Патофизиология типовых нарушений обмена веществ

Патофизиология энергетического и основного обмена

17

17.1. Нарушения энергетического обмена 393
17.2. Основной обмен и его изменения в патологии 395
Вопросы и задачи для повторения 397

17.1. НАРУШЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА

Любое проявление жизни связано с затратами энергии. Чтобы поддержать существование организма как системы, необходим постоянный приток свободной энергии.

Обмен веществ — это комплекс физиологических и биохимических процессов, обеспечивающих жизнедеятельность организма в условиях влияния факторов внешней среды.

Обмен веществ составляет основу жизнедеятельности организма. Согласно современным представлениям, регуляции энергетического обмена баланс энергии состоит из трех компонентов: поступление энергии с пищей, запасы ее в организме и энергетические траты. Поступление энергии с пищей (важнейшая компонента обмена) регулируется сложной системой и зависит от степени абсорбции и утилизации энергоемких компонентов пищи.

Сущность энергетических превращений в организме состоит в том, что энергия, заключенная в структуре углеводов, жиров и белков, в конечном счете используется на осуществление специфических форм работы: мышечные сокращения, секреция, синтез соответствующих структур и т.д. Сохранение и использование энергии в специфических функциях осуществляется за счет превращения энергии расщепления белков, жиров и углеводов в форму особых химических соединений. Носителями этой химической энергии в организме являются различные фосфорные соединения (АТФ, АДФ и др.).

Современная медицина и экспериментальная патология располагают весьма широким арсеналом методов, которые позволяют измерять энерготраты человека. Наиболее точный — метод прямой калориметрии, предложенный еще 100 лет назад В.В. Пашутиным. Однако для его применения необходимо длительное время производить измерения, а также требуется дорогая и громоздкая аппаратура.

Наибольшее применение в современной клинике и экспериментальных условиях нашли методы с использованием непрямой калориметрии. В этих методах исследуется обмен кислорода и углекислоты. С помощью этих методов измеряется скорость окисления углеводов, жиров и белков пищи по соответствующим дыхательным коэффициентам с использованием стандартных таблиц.

Как известно, обмен энергии в организме осуществляется с помощью двух взаимосвязанных процессов: свободного окисления и фосфорилирующего окисления,

связанных преимущественно с митохондриями (окислительное фосфорилирование протекает внутри митохондрий, свободное окисление — на их поверхности). Соотношение между фосфорилирующим и свободным окислением определяет направленность энергетического обмена клетки в сторону повышений функциональной деятельности или образования тепла. Так, переход на преимущественно свободное окисление (при разобщении) сопровождается срочной мобилизацией теплоты, что может явиться физиологическим механизмом при восстановлении нормальной температуры тела после гипотермии, для поддержания температуры тела при переохлаждении и т.д.

Степень сопряжения окисления и фосфорилирования в клетках служит регулирующим процессом, и в определенных пределах уменьшение степени сопряжения, как и ее увеличение, не может рассматриваться как патология. Неодинаковая степень сопряжения при различных физиологических состояниях организма может обусловливать направленность обмена в сторону функциональной деятельности или в сторону пластических процессов. Так, в интенсивно растущих тканях ослабление сопряжения окисления и фосфорилирования (разобщение) сочетается с большим напряжением биосинтеза и пластической деятельности клеток на фоне общего повышения их обмена. Следовательно, высокая интенсивность энергетического обмена у детей является особенностью адаптации растущего организма. Отсюда количество первичной теплоты, образующейся в клетках, может быть разным при окислении одного и того же количества кислорода в зависимости от направленности энергетического обмена. Если эта направленность меняется в достаточно большой массе тканей (клетки печени, скелетные мышцы), обладающих высоким обменом, изменения энергии на клеточном уровне найдут отражение и в общем ее балансе.

Экспериментальные данные указывают, что в условиях патологического разобщения окисления и фосфорилирования понижается функция различных органов (понижение продукции антител в условиях экспериментального гипотиреоза, снижение мышечной активности при α-динитрофеноловой интоксикации).

Особенно серьезные сдвиги в энергетическом обмене возникают при бактериальной интоксикации. Дифтерийный токсин, стафилококковый токсин, золотистый стафилококк, обладая разобщающим действием, приводят к резкому увеличению фактической продукции тепла.

Еще более серьезные изменения энергетического обмена наблюдаются при тяжелых ожогах. Первичным пусковым механизмом этих изменений служит уменьшение количества SH-групп белков, сопровождающееся снижением ферментативной активности митохондрий и разобщением окислительного фосфорилирования, что, в конечном счете, снижает выработку АТФ и ведет к нарушению функции внутренних органов. При ожогах уменьшение количества SH-групп белков связано с ингибированием их недоокисленными продуктами обмена и ожоговыми токсинами.

Энергетические процессы в клетке находятся в тесной зависимости не только от концентрации и активности некоторых субстратов (продукты обмена), но и от функционального состояния систем, регулирующих обмен энергии, и в первую очередь нервной и эндокринной систем.

Так, теплопродукция может значительно повыситься при эмоциональном возбуждении, в эректильной фазе травматического шока.

Основными регуляторами проницаемости митохондрий и, следовательно, энергетического обмена служат гормоны щитовидной железы (тироксин и трийодтиронин). При гиперпродукции тироксина (гиперфункция щитовидной железы) усиливается как свободное, так и фосфорилирующее окисление, теплопродукция увеличивается. Однако в связи с тем, что тироксин обладает также и разобщающим действием, он вызывает набухание митохондрий, что ведет к отделению ферментов фосфорилирования и дыхания, к переходу на преимущественно свободное окисление. При уменьшении секреции тироксина (гипофункция щитовидной железы) теплопродукция, наоборот, уменьшается.

Энергетический обмен повышается при опухолях гипофиза, связанных с гиперпродукцией СТГ, увеличивающего теплообразование за счет стимуляции свободного окисления.

Наконец, в условиях патологии ослабление процессов сопряжения может зависеть и от ряда других моментов, влияющих на ход преобразования в организме энергии пищевых веществ в теплоту. Энергетический обмен может меняться в зависимости от большего или меньшего выделения недоокисленных продуктов обмена, более богатых энергией, чем обычные конечные продукты обмена, от интенсивного распада тканей и ряда других процессов, происходящих в организме.

17.2. ОСНОВНОЙ ОБМЕН И ЕГО ИЗМЕНЕНИЯ В ПАТОЛОГИИ

Основной обмен — это количество энергии, которое необходимо для поддержания нормальной функции организма в условиях полного покоя, натощак и при комфортной внешней температуре (18–20 °С).

Иными словами, *основной обмен* представляет собой минимум энергии, необходимой для жизни организма человека или животных в условиях полного психоэмоционального и физического покоя. Основной обмен отражает суммарную интенсивность окислительных превращений во всех тканях и органах в условиях покоя и представляет для здоровых людей одинакового возраста, роста, массы тела, пола достаточно постоянную величину, которая служит эталоном для суждения об отклонениях интенсивности обмена у данного индивида от средней нормы (так называемого должного уровня). Принято считать, что основной обмен взрослого человека равен примерно 1 ккал/ч на 1 кг массы тела. Отклонения основного обмена от нормы на ±15% допустимо, в больших пределах — патология.

Как и в случае энергетического обмена, основной обмен измеряется либо непосредственно методом прямой калометрии, либо косвенно, методом определения газообмена с учетом калометрической ценности (эквивалента) потребленного кислорода.

Теплопродукция органов существенно колеблется в связи с их функциональной активностью. Так, прием пищи вызывает быстрое и длительное повышение уровня основного обмена в среднем около 10%. При ограничении потребления пищи (или питании малокалорийным рационом) основной обмен, наоборот,

снижается на ту же величину. Скорость обмена покоя увеличивается у женщин во время беременности на 13–28%. Иными словами, существенное влияние на основной обмен оказывают режим работы, характер питания, возрастные, конституционные особенности и др. На основной обмен влияют центральная нервная и эндокринная системы.

Патологическое повышение основного обмена может иметь место при патологическом усилении сердечной деятельности и особенно дыхания. При развивающейся сердечной недостаточности наблюдается закономерное повышение основного обмена в пределах 30–50%, что в значительной мере связано с одышкой и усиленной работой дыхательной мускулатуры.

Важным патогенетическим механизмом изменений основного обмена является нарушение нормальной функции органов, регулирующих окислительные процессы и энергетический обмен. Резкие изменения основного обмена могут возникать в связи с нарушением нервной регуляции при поражениях вегетативных отделов нервной системы (травма ствола мозга, опухоли мозга, кровоизлияния). Повышение обмена при этом связано главным образом с раздражением симпатических центров.

Причиной изменений основного обмена могут стать нарушения его гормональной регуляции.

Одним из важных диагностических и прогностических показателей патологии щитовидной железы является повышение основного обмена (до 80–150%) при ее гиперфункции. Существенным фактором нарушений основного обмена являются различные токсические влияния на течение окислительных процессов. Чаще всего повышение основного обмена наблюдается при различных инфекционно-лихорадочных заболеваниях. Причем уровень его повышения тесно связан с тяжестью заболевания. Значительным приростом основного обмена сопровождается кислородное голодание (гипоксемия, гипоксия), что объясняется компенсаторным усилением работы органов дыхания и кровообращения.

Повышение уровня потребления кислорода и энерготрат (на 20–35%) наблюдается после тяжелой травмы (перелом челюсти, бедра, плеча, голени), у больных язвенной болезнью (на 28%), у онкологических больных (на 44%).

Особенно заметные изменения основного обмена происходят под влиянием ожоговой травмы. На 14-е сутки после обширного ожога (с поражением 30–50% поверхности тела) основной обмен превышает значения должного основного обмена на 75–80%.

Понижение основного обмена может развиться в результате голодания, разрушения и атрофии гипофиза (недостаточность гормона роста), выпадения функции надпочечников, снижения функции щитовидной железы (при гипотериозе), гипоавитаминозов, тяжелых видов гипоксии, болезней крови (анемии).

Резюме

Обмен веществ — основа жизнедеятельности организма человека и животного. *Энергетический обмен* — процесс освобождения энергии расщепления белков, жиров и углеводов и ее использования клетками организма. Носителями этой химической энергии в организме являются различные фосфорные соединения (АТФ, АДФ и др.).

Основной обмен — это количество энергии, которое необходимо для поддержания нормальной функции организма в условиях полного покоя, натощак и при комфортной внешней температуре (18–20 °С).

Вопросы и задачи для повторения

1. Энергетический обмен, определение, механизмы формирования.
2. Патология энергетического обмена, причины, механизмы формирования.
3. Основной обмен, определение, факторы его определяющие.
4. Патологическое повышение основного обмена, причины, механизм развития.
5. Понижение основного обмена, причины.

Задача 1

Обмен энергии в организме осуществляется с помощью двух взаимосвязанных процессов: свободного окисления и фосфорилирующего окисления.

Объясните патогенез изменения энергетического обмена при тяжелых ожогах.

Задача 2

Основной обмен представляет собой минимум энергии, необходимой для жизни организма человека или животных в условиях полного психо-эмоционального и физического покоя.

Объясните механизмы патологического повышения основного обмена.

Патофизиология белкового обмена

18

18.1. Общие представления об обмене белков 399
18.1.1. Эндокринная и нервная регуляция белкового обмена 402
18.2. Нарушения обмена белков первичного (экзогенного) происхождения 404
18.2.1. Увеличенное (избыточное) поступление белков 404
18.2.2. Избыточное поступление аминокислот 404
18.2.3. Недостаточное поступление белков 405
18.2.4. Белковая недостаточность первичного происхождения, связанная с дефицитом незаменимых аминокислот 411
18.2.5. Неправильные соотношения аминокислот в белках пищи и изменение нормальных отношений аминокислот при всасывании из ЖКТ 412
18.3. Нарушения обмена белков вторичного (эндогенного) происхождения 412
18.3.1. Нарушения переваривания белков в ЖКТ 412
18.3.2. Нарушения трансмембранного транспорта аминокислот 415
18.3.3. Нарушения межуточного обмена аминокислот 416
18.3.4. Нарушение синтеза белков 420
18.3.5. Нарушение белкового состава крови 421
18.3.6. Нарушение конечного этапа обмена белков и аминокислот 425
18.4. Нарушение обмена нуклеиновых кислот (пуриновых и пиримидиновых оснований) 428
Вопросы и задачи для повторения 433

18.1. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОБМЕНЕ БЕЛКОВ

Белки — полимеры, состоящие из аминокислот. Наряду с нуклеиновыми кислотами, при участии которых они образуются, белки играют решающую роль во всех процессах, происходящих в живом организме.

Различают простые и сложные белки. *Простые* белки — протеины (от греч. *protos* — первый, простой), их молекулы содержат только белковые компоненты и при полном гидролизе распадаются только на аминокислоты.

Сложные белки — протеиды (протеины плюс греч. *eidos* — вид), в молекулы которых кроме белкового компонента входят низкомолекулярные компоненты небелковой природы.

Биологическое значение белков для нормальной жизнедеятельности организма определяется функциями, которые они выполняют:

- *каталитические белки* (ферменты), управляющие обменными процессами, — это самая большая и наиболее важная по своему биологическому значению группа. Известно более 1 тыс. различных ферментов (цитохром С, рибонуклеаза, аминотрансферазы, гликогенсинтетаза, пепсин, трипсин и др.);

- *структурные белки*, составляющие основу всех клеток и тканевых элементов (коллаген, мукопротеиды, гликопротеиды, *α*-кератин и др.), — вторая по численности группа белков;
- *транспортные белки* (альбумины, *β*-глобулины, гемоглобин, церулоплазмин, трансферрин, транскобаламин и др.) — белки, участвующие в обмене и переносе с током крови различных веществ (липидов, жирных кислот, дыхательных газов, витаминов, гормонов, микроэлементов и др.), образуя с ними комплексы;
- *сократительные белки* (актин, миозин) — обязательные компоненты сократительных и двигательных систем;
- *протеины*, выполняющие рецепторно-сигнальную функцию (как необходимые компоненты всех рецепторов), — источники образования ряда гормонов (инсулин, тироксин, соматотропин, адреналин, АКГТ и др.), медиаторов;
- *защитные белки крови* (иммуноглобулины, система комплемента, лизоцим, интерферон) — белки, выполняющие защитную функцию;
- *белки, поддерживающие гемостаз* (фибриноген, тромбин, антитромбин, тромбопластин, плазминоген и др.), кислотно-щелочное равновесие, онкотическое давление плазмы крови, необходимое для процессов микроциркуляции и водного обмена.

Белки составляют 44% от массы тела человека в пересчете на сухой вес, при этом в *соматическом отделе* организма (скелет, скелетные мышцы, кожа) находится 63% всех белков, в *висцеральном отделе* — остальные 37%. Белки могут стать источником энергии (при полном распаде и окислении 1 г белка освобождается 4,1–4,3 ккал тепла), если поступление энергетических материалов (глюкозы, жиров) снижается до 25% от необходимого количества.

Запасы белков в организме отсутствуют (в отличие от углеводного и жирового обменов, где это имеет место). Углеродные скелеты незаменимых аминокислот имеют отличительную структуру и не могут быть синтезированы в организме, а азот животной клеткой усваивается лишь в форме аминогрупп и аминокислот. Таким образом, белковый обмен отличается от метаболизма других веществ стабильностью, непрерывностью, специфическими путями превращения каждой аминокислоты, степенью полноценности поступающего с пищей белка, определяемой по наличию в составе молекулы протеина незаменимых аминокислот, нахождением в молекуле белка азота, что предопределяет такое понятие, как *азотистое равновесие*, или *азотистый баланс*.

Азотистый баланс (интегральный, главный показатель общего белкового обмена) — это разность между суточным количеством азота, который поступает в организм с пищей, и количеством азота, выводимого за тот же период из организма в составе азотсодержащих компонентов мочи и кала (мочевина, мочевая кислота, аминокислоты, креатинин, соли аммония и другие продукты метаболизма).

У взрослого человека азотистый баланс в норме близок к нулю, т.е. наблюдается азотистое равновесие, или нулевой азотистый баланс.

Взрослый мужчина ежесуточно теряет 4,5 г азота, что эквивалентно 400 мг белка на килограмм массы тела. Усредненные суточные нормы питания, принятые в нашей стране, рекомендуют употреблять белок мужчинам в количестве 75–111 г/сут, женщинам — 62–96 г/сут, т.е. 1,5–1,75 г/кг массы тела. Суточная потребность в белке зависит от возраста, характера трудовой деятельности, климатических условий, функционального состояния организма (минимальная суточная потребность в белке для детей в возрасте до 3 мес. — 2,3 г/кг массы тела, от 1 до 3 лет — 0,88 г/кг, от 7 до 12 лет — 0,77 г/кг, от 16 до 19 лет — 0,64 г/кг, для взрослых — 0,59 г/кг). Менее полноценный по аминокислотам растительный белок и более трудно усвояемый грибной белок для удовлетворения количественной потребности должны поступать в бóльших дозах по сравнению с животным белком.

Азотистый баланс в организме может быть положительным и отрицательным.

Положительный азотистый баланс — состояние азотистого обмена, при котором вводимое с пищей количество азота превышает количество азота, выводимого из организма.

Положительный азотистый баланс в норме наблюдается при росте организма, лактации и беременности, интенсивной регенерации, избыточном потреблении белка; при патологии — после длительного голодания, при избыточной секреции инсулина, андрогенов, соматотропина, при недостатке тироксина, при крупных доброкачественных опухолях, полицитемии, некоторых злокачественных опухолях).

Отрицательный азотистый баланс — состояние азотистого обмена, при котором количество азота, выводимого из организма, превышает количество азота, вводимого с пищей.

Отрицательный азотистый баланс наблюдается при недостаточном поступлении белка с пищей, при голодании, нарушении расщепления и усвоения белков в ЖКТ, дефиците незаменимых аминокислот, белково-энергетической (калорической) недостаточности (форма частичного голодания), стресс-реакциях, эндокринопатиях (инсулинзависимом сахарном диабете, гиперкортицизме, гипертиреозе), как следствие потери организмом части собственных белков (при нефротическом синдроме, кишечных свищах, кровотечениях), повышении активности лизосомальных ферментов (катепсинов, химотрипсина), а также под действием некоторых цитокинов (кахексина — ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6). Эти цитокины появляются в ходе общей реакции организма — ООФ при повреждениях, воспалении, инфекциях, злокачественных опухолях. Механизм их действия связан с торможением синтеза белков, контринсулярным эффектом, перераспределением аминокислот из соматического отдела (скелетные мышцы) в висцеральный, подавлением аппетита.

18.1.1. Эндокринная и нервная регуляция белкового обмена

К основным гормонам, регулирующим белковый обмен, относятся: соматотропин, пептидные гормоны островков Лангерганса (глюкагон, инсулин), тиреоидные гормоны (T_3, T_4), глюкокортикоиды, половые стероиды.

Соматотропин (*СТГ*) способствует синтезу белка в висцеральном (внутренние органы, печень) и соматическом (скелетные мышцы, кости, хрящи) отделах организма, а также в лимфоидных органах. Действие СТГ связано с ускорением утилизации аминокислот клетками, оно опосредуется через семейство тканевых соматомединов. СТГ усиливает анаболическое действие андрогенов. По отношению к инсулину СТГ принято относить к контринсулярным гормонам, под его влиянием повышается продукция инсулиновых рецепторов, высвобождаются инсулин и глюкагон из островков Лангерганса. В то же время на белковый обмен СТГ действует как синергист инсулина, обеспечивая анаболический эффект. СТГ использует для этой цели энергию катаболизма жиров, а инсулин — за счет окисления экзогенной глюкозы. Дефицит инсулина тормозит анаболический эффект СТГ. Тиреоидные гормоны, инсулин, андрогены пермиссивно способствуют эффектам СТГ на метаболизм протеинов.

Инсулин. Механизмы его анаболического действия связаны со стимуляцией в клетках сборки рибосом и процессов трансляции; усилением активного транспорта аминокислот в клетки; торможением глюконеогенеза из аминокислот в печени и освобождением аминокислот из мышечных клеток; усилением синтеза ДНК, РНК и повышением митотической активности инсулинозависимых тканей. Секреция инсулина стимулируется белковой пищей, аргинином и лейцином. Выработка инсулина активируется тиреоидными гормонами, тормозится глюкокортикоидами, хотя и те и другие являются антагонистами его эффектов.

Глюкагон тормозит поглощение аминокислот, синтез белка, усиливает протеолиз и освобождение аминокислот мышцами, стимулирует в печени глюконеогенез из аминокислот и кетогенез. Продукция его в островках Лангерганса стимулируется аргинином и аланином, тиреоидными гормонами, глюкокортикоидами, СТГ. Глюкагон служит антагонистом анаболических эффектов инсулина и СТГ.

Соматостатин тормозит синтез белка без усиления его распада, является антагонистом инсулина, СТГ, глюкагона.

Тиреоидные гормоны ускоряют обновление белков крови, органов и соматического отдела тела как путем использования свободных аминокислот, так и путем активации катаболизма протеинов. Направленность действия тиреоидных гормонов на белковый обмен зависит от их количества, пермиссивного действия других гормонов, достаточности субстратов окисления. Анаболическое действие преобладает в условиях активации синтеза протеинов, в молодых растущих тканях, а также при ограничении поступления белка. Катаболический эффект проявляется при усиленном белковом питании, гипертиреозе, ООФ. Тиреоидные гормоны, обладая ядерными, митохондриальными и цитозольными рецепторами, способны усиливать транскрипцию многих генов и активировать синтез множества функциональных белков, обеспечивая рост и дифференцировку тканей. В печени тиреоидные гормоны активируют ферменты цикла мочевины и увеличивают ее про-

дукцию. В то же время трийодтиронин способствует активации калий-натриевой АТФ-азы и повышению калорических потребностей с активацией использования энергетических субстратов, включая аминокислоты, но без усиления глюконеогенеза. Тиреоидные гормоны стимулируют выброс инсулина и глюкагона, тормозят продукцию глюкокортикоидов, являются синергистами с СТГ.

Глюкокортикоиды тормозят синтез белка и ускоряют его распад, активируя глюконеогенез, в лимфоидной ткани и соматическом отделе, но не в печени, где биосинтез многих глобулинов и трансаминаз, наоборот, усиливается. Они участвуют в переброске аминокислот из соматического отдела в висцеральный во время стресса, голодания, ООФ, травматических повреждениях. Действие глюкокортикоидов антагонистическое по отношению к СТГ и инсулину, при ответе острой фазы синергичное с глюкагоном.

Андрогены проявляют СТГ-зависимый анаболизирующий эффект в мышцах, скелете, мужских половых органах, коже и ее производных, в меньшей степени — в почках и мозге.

Эстрогены стимулируют синтез белка в костях, но больше всего — в женских половых органах и молочных железах. Половые стероиды не приводят к адекватному увеличению белка в печени.

Катехоламины способствуют выходу аминокислот из соматического отдела и использованию их печенью.

Паратгормон в больших дозах усиливает катаболизм белка в костях, в малых концентрациях стимулирует продукцию белковой матрицы, а *кальцитонин* ограничивает рассасывание костной ткани.

Нервная система оказывает на белковый обмен прямое и косвенное действие. Прямое трофическое влияние нервной системы на метаболизм белков подтверждается развитием в денервированных тканях атрофических и дистрофических изменений с преобладанием процесса распада белка над синтезом. Косвенное влияние нервной системы на белковый обмен осуществляется путем изменения функции эндокринных желез.

Необходимо также отметить важную роль *гипоталамуса* (*центров насыщения и голода*) и *лептиново-гипоталамических* механизмов в регуляции аппетита, пищевого поведения и белкового метаболизма, осуществляемых с участием пептидного гормона адипоцитов *лептина* и нейропептидов (*нейропептида Y* и контррегуляторного *глюкагоноподобного пептида I*). Лептин вырабатывается адипоцитами жировой ткани в «сытом» состоянии, его выработка стимулируется инсулином и, в меньшей степени, глюкокортикоидами. Лептин способен проникать в гипоталамус и избирательно взаимодействовать с рецепторами вентромедиальных ядер, вызывая чувство насыщения и продукцию тормозных сигналов (опосредованных глюкагоноподным пептидом I), адресованных вентролатеральным центрам голода. Под влиянием лептина в центрах голода уменьшается выработка нейропептида Y — главного триггера аппетита и чувства голода. Уменьшение под влиянием лептина выработки нейропептида Y приводит к уменьшению продукции инсулина, изменению тиреоидной функции через трансгипофизарные и парагипофизарные влияния. Кроме того, лептин — стимулятор центров тепло-

продукции, активатор норадренергических симпатических механизмов, обеспечивающих после достижения сытости увеличение калорических затрат.

Выпадение тормозных импульсов из вентромедиальных ядер заднего гипоталамуса (центров сытости) вызывает пролонгированное пищевое возбуждение и резко выраженную гиперфагию.

Повышение реактивности парасимпатической нервной системы (растормаживание) ведет к повышению функции инсулярного аппарата, развитию гипогликемии, следовательно, усилению аппетита. Гиперпродукция СТГ гипофизом усиливает выделение секретина, который активирует продукцию инсулина и, следовательно, развитие гипогликемии и повышение аппетита. Нарушения обмена белков могут носить *первичный* или *вторичный* характер.

18.2. НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА БЕЛКОВ ПЕРВИЧНОГО (ЭКЗОГЕННОГО) ПРОИСХОЖДЕНИЯ

К наиболее частым причинам общих нарушений белкового обмена относят *количественные* или *качественные* изменения поступающих в организм белков первичного (экзогенного) происхождения:

- несоответствие поступления белка потребностям организма (увеличение количества поступающих извне белков и аминокислот; ограничение поступления экзогенных белков — полное или частичное голодание);
- низкая биологическая ценность пищевых белков;
- дефицит незаменимых аминокислот (валин, лейцин, изолейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин, гистидин, аргинин).

18.2.1. Увеличенное (избыточное) поступление белков

Избыточное поступление белков может возникнуть при неправильно организованной диете (так называемое белковое перекармливание), что вызывает большую нагрузку на пищеварительные ферменты, изменяет соотношение в системе фермент-субстрат, снижает эффективность переваривания поступающих белков. При этом избыток белка ведет к задержке в организме аминокислот — к аминоацидемии.

Но наиболее часто увеличенное поступление белков в организм наблюдается при некоторых патологических состояниях, связанных с поражением гипоталамуса (сахарный диабет, гигантизм, акромегалия и др.).

Основными проявлениями избыточного поступления белка в организм являются: положительный азотистый баланс, повышенное (часто до верхней границы нормы) содержание белка и аминокислот в крови, отвращение к белковой пище, диспептические расстройства, дисбактериоз, кишечная аутоинтоксикация ароматическими аминами, образующимися в результате бактериального кишечного расщепления белков, некроз гепатоцитов, ожирение печени, снижение активности печеночных ферментов.

18.2.2. Избыточное поступление аминокислот

Накопление одних аминокислот, не используемых для синтеза белка, может повысить потребность или конкурентно подавлять утилизацию других, снижает

аппетит, может вызывать прямые токсические эффекты. Так, избыток *триптофана* в диете (при суточной потребности 6,5 мг/г потребляемого белка для взрослых и 8,5 мг/г белка — для детей) приводит к тому, что большая часть триптофана превращается в никотиновую кислоту (витамин РР). На этом этапе образуется ряд промежуточных продуктов: ксантуреновая кислота, оксиантраниловая кислота и другие, повышение концентрации которых в крови оказывает общетоксическое действие. Оксиантраниловая кислота, являясь эндогенным канцерогеном, повышает риск развития рака мочевого пузыря, а ксантуреновая кислота нарушает образование инсулина. Кроме того, избыток триптофана ведет к повышению синтеза и содержания серотонина в серотонинергических отделах нервной системы, изменению функции головного мозга, развитию нервно-психических заболеваний. Накопление в организме метаболитов триптофана ведет к нарушению функции эндокринной, сердечно-сосудистой, дыхательной, кроветворной и выделительной систем.

Избыток в диете *метионина* (суточная потребность 24 мг/г потребляемого белка для взрослых, 29 мг/г белка — для детей) ведет к усилению синтеза белков и образованию цистина (что облегчает образование камней в почках), адреналина и холина. Более тяжелое нарушение обмена цистина — *цистиноз* — сопровождается общей аминоацидурией, отложением кристаллов цистина в тканях, характеризуется ранним летальным исходом. Избыток метионина ведет к нарастанию в организме концентрации гомоцистеина, что может обусловить развитие гемолитической анемии, некроз гепатоцитов, миокардиодистрофию, отставание в росте.

Избыток аминокислоты *фенилаланина* приводит к задержке психомоторного развития ребенка, слабоумию, возникновению экземы.

Избыток *гистидина* может вызвать задержку умственного и речевого развития.

18.2.3. Недостаточное поступление белков

Белковая недостаточность первичного (экзогенного) происхождения связана с ограничением поступления белков (при голодании) и является проблемой века — 30% населения земли голодает.

Голодание — состояние, которое формируется в результате недостаточного поступления в организм питательных веществ, необходимых для нормального течения обмена веществ и покрытия энергетических трат.

Голодание может стать результатом стихийных бедствий, например при землетрясениях, наводнениях. Голодание часто встречается в клинической практике как осложняющий болезнь фактор, особенно при таких болезнях, как инфекционные заболевания, поражения ЖКТ, которые голодание может сопровождать.

Иногда ограничение приема пищи используется в лечебных целях (например, при лечении ожирения, заболеваний пищеварительного тракта, аллергии и др.).

Особую опасность голодание представляет для детей, особенно грудного возраста. Голодание может развиться в силу особенностей их организма (пороки развития ЖКТ) либо организма матери (недостаток молока, плоские соски и др.).

Выделяют следующие виды голодания.

Абсолютное голодание, или полное прекращение поступления в организм пищи и воды.

Эта форма голодания встречается крайне редко, в основном в связи с какими-либо экстремальными (чрезвычайными) обстоятельствами, в которых оказывается человек.

По своему патогенезу абсолютное голодание связано с тем, что организм человека в этом случае лишен как пищи, так и воды. Отсутствие воды (обезвоживание) усиливает распад белков и общую интоксикацию организма собственными продуктами обмена. Состояние человека при абсолютном голодании усугубляется неизбежным при этом нарушением коллоидной структуры белков, что в конечном счете и приводит его к гибели на 5–7-е сутки голодания.

Полное голодание (полное прекращение приема пищи при сохранении приема воды) — это состояние, связанное с переходом организма на эндогенное питание, за счет расходования веществ своих тканей, когда организм для сохранения необходимого уровня энергетического обмена вынужден использовать собственные запасы питательных веществ (в основном, жиров).

Причинами полного голодания могут быть отсутствие пищи (внешние факторы) либо заболевания пищеварительного тракта — полости рта, пищевода, желудка, кишечника (внутренние факторы).

Утилизация жировых запасов и атрофия тканей организма в ходе полного голодания приводят к постепенной потере массы тела. При этом более всего атрофируются жировая и мышечная ткань, селезенка, печень, почки, кожа, легкие; практически атрофия не распространяется на такие жизненно важные органы, как нервная система и сердечная мышца, масса которых остается неизменной, вплоть до гибели человека (*рис. 18.1*).

В зависимости от изменения обмена веществ и энергии в развитии полного голодания можно выделить три периода.

1. *Начальный* (приспособительный) — длится 1–2 сут. Первые сутки энергетические потребности еще обеспечиваются за счет окисления углеводов. Дыхательный коэффициент около 1,0. На 2-е сутки энергозатраты обеспечиваются уже на 84% окислением жиров. Синтез белка снижается. Ежесуточные весовые потери в первый период максимальны.

Алиментарная гипогликемия приводит к гипоинсулинизму и повышению продукции глюкагона. Глюкагон стимулирует фосфорилазу в печени и активирует гликогенолиз. Запасы гликогена заканчиваются в основном через 12–24 ч. Дальнейшее энергообеспечение организма осуществляется вследствие глюконеогенеза, который стимулируется за счет «*голодного*» *стресса*. Длительное возбуждение центра голода формирует пищевую доминанту, которая становится источником отрицательных эмоций и ведет к активации амигдалолимбических структур, запу-

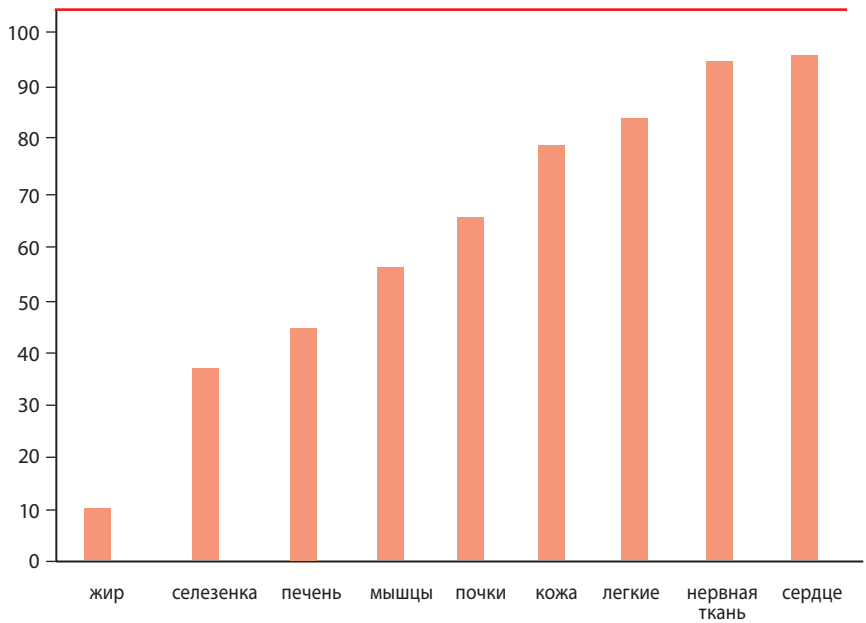


Рис. 18.1. Снижение массы органов (% от исходного) при полном голодании

скающих стресс. Мучительное чувство голода поддерживается различными механизмами. Гипогликемия и, в меньшей степени, гипоаминоацидемия приводят к возбуждению центра аппетита в вентролатеральном гипоталамусе. Тормозится гипоталамический вентромедиальный центр насыщения из-за отсутствия нервной импульсации от незаполненных органов ЖКТ, а также пониженной секреции инсулина и холецистокинина, в норме стимулирующих его. Кроме того, при голодании энтериновая система усиливает выработку нейропептида Y, галанина, мотилина, стимулирующих центр голода. Мотилин активирует перистальтику и может провоцировать поносы. В дальнейшем низкую активность центра насыщения и высокую активность центра голода поддерживает низкая продукция адипоцитами голодающего организма лептина — стимулятора чувства насыщения. С течением времени в компенсированном периоде голодания мучительная интенсивность чувства голода притупляется вследствие утомления гипоталамического центра и продукции анорексигенных цитокинов.

Гормоны стресса, образование которых вызвано голодом как стрессором (АКТГ, катехоламины, глюкокортикоиды, вазопрессин), завершают стимуляцию гликогенолиза, активируют глюконеогенез в печени, стимулируют липолиз, вызывают перемещение энергетических субстратов из соматического отдела (жировая, соединительная ткань, скелетные мышцы) в висцеральный отдел.

2. *Стационарный* (наибольшего приспособления) — это наиболее продолжительный период, длится 55–70 сут (2–3 мес.) и более. Организм адаптируется к голоданию и полностью перестраивается на эндогенное питание. Основной обмен понижается. Энергозатраты практически на 90% обеспечиваются за счет распада жира и окисления жирных кислот. Дыхательный коэффициент снижается и ста-

новится равен 0,7. Возрастает *кетонемия*, постепенно развивается компенсированный ацидоз. Данный период знаменуется уменьшением использования аминокислот в глюконеогенезе и снижением выделения азота с мочой. Стабильная долговременная адаптация характеризуется усилением кетогенеза с использованием мозгом в качестве источника энергии кетоновых тел (покрывается около 70% потребностей в энергии) на фоне интенсивного липолиза. Гормональные изменения включают снижение продукции стрессорных гормонов при сохранении глюкагонового преобладания над инсулином и изменение тиреоидной секреции. Происходит замедление образования из тироксина (T_4) высокоактивной формы трийодтиронина (T_3) и увеличение метаболически неактивного реверсивного трийодтиронина. Образование активного трийодтиронина из тироксина подавляется гормонами стресса и лимитируется дефицитом НАДФН (НАДФН образуется в пентозофосфатном цикле превращения глюкозы).

Снижение образования активного T_3 ограничивают работу калий-натриевой АТФ-азы всех клеток организма, обусловливает снижение проводимости в миокарде и тенденцию к брадикардии, тормозит перистальтику ЖКТ и формирует голодные запоры. Значительные изменения претерпевают не только моторика, но и секреторная функция желудка и кишечника. Под действием гастроинтестинальных пептидов активируется секреция пищеварительных и слизистых желез ЖКТ. Белки пищеварительных соков при этом перевариваются. Кроме того, возможно внутриполостное выделение липидов и углеводов с последующим использованием их для «самокормления» жизненно важных органов. Однако этот процесс ускоряет атрофию органов ЖКТ, характерную для второго периода голодания.

Общее состояние голодающего характеризуется экономией ресурсов — наблюдается сонливость, зябкость, гипотермия, брадипноэ.

В этом периоде формируется выраженный кетоацидоз. Его механизм связан с повышенным образованием кетоновых тел из-за избыточной продукции ацетилкоэнзима-А в процессах глюконеогенеза и распада жирных кислот, поскольку утилизация ацетилкоэнзима-А в цикле Кребса резко ограничивается в условиях гипоинсулинизма и глюконеогенеза. Часть ацетилкоэнзима-А у голодающих переключается на образование и накопление холестерина. Гиперхолестеринемия считается важным патогенетическим фактором «*голодной*» *гипертензии* во втором периоде голодания до развития глубокой алиментарной дистрофии. Гиперхолестеринемия может зависеть также от повышенного выведения в кровь печенью липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), что таким способом избавляет печень от развития стеатоза на фоне усиленного липолиза. В почках снижается натриевый градиент, падает концентрационная способность, что ведет к полиурии и гипостенурии. Одновременно с низким синтезом мочевины увеличивается выделение аммиака для нейтрализации продуктов кетоацидоза, и щелочные резервы организма истощаются. Атрофия органов приводит к внутриклеточной потере калия, кальция, фосфора и нарастанию их количества в моче. Содержание хлоридов в моче падает. По сравнению с первым периодом, нарастает выведение и продукция с мочой мочевой кислоты. Глубо-

кая эндокринно-метаболическая перестройка, связанная с режимом экономии, меняет работу всех органов и систем и обусловливает клинический симптомокомплекс второго периода голодания.

3. *Терминальный* (заключительный) период длится 2–3 сут. Характеризуется резким усилением распада белков висцерального отдела организма. Потери массы тела составляют 40–50% с утратой 100% запасного жира и почти 97% жира внутренних органов. Энергозатраты осуществляются за счет расходования белков. Снижается синтез многих ферментов (развивается недостаточность ферментной системы), формируются авитаминозы, особенно группы В. Нарастает ацидоз. Увеличивается выделение с мочой азота за счет мочевинных и немочевинных фракций. С мочой теряются аминокислоты, пептиды, калий, фосфор, при активном распаде нуклеопротеидов выводятся соли мочевой кислоты. Развивается *гипопротеинемия*, снижается онкотическое давление крови, что ведет к образованию голодных отеков. Нарушается координирующая деятельность нервной системы, развиваются парезы и параличи. Гибель наступает в результате интоксикации организма.

Неполное голодание (хроническое недоедание или несбалансированная диета) — состояние, когда калорийность принимаемой пищи (полноценной по составу) не покрывает всех энергетических затрат и пластических нужд организма.

Неполное голодание отличается от полного тем, что организм способен длительное время поддерживать свою жизнедеятельность в условиях недостаточного питания. Длительность существования человека в условиях неполного голодания зависит от величины дефицита между калориями, затрачиваемыми на поддержание жизни и получаемыми с пищей, а также от количества резервных веществ самого организма.

Чаще всего причиной неполного голодания являются различные хронические заболевания, особенно ЖКТ, либо отсутствие в пище тех или иных веществ (недостаток белков, жиров, углеводов, витаминов и т.д.). В связи с тем что необходимые питательные вещества, хотя и в ограниченном количестве, но все-таки поступают в организм, патогенез и исход неполного голодания в основном зависят от того, насколько велик дефицит калорийности пищи.

При длительном неполном голодании у человека может развиться *алиментарное истощение*, которое характеризуется прогрессирующим исхуданием (нередко маскируемым отеками), мышечными болями, изменением реактивности организма (повышенная восприимчивость к инфекциям), общей заторможенностью, вплоть до депрессии.

Другим частым проявлением неполного голодания является *белково-калорийная недостаточность*, при которой отмечаются задержка роста, общего развития, снижение иммунитета, анемия (*рис. 18.2*). В основе перечисленных нарушений лежат снижение активности ферментов, угнетение синтеза белка, нарушение всасывания в ЖКТ железа, витаминов и других веществ.

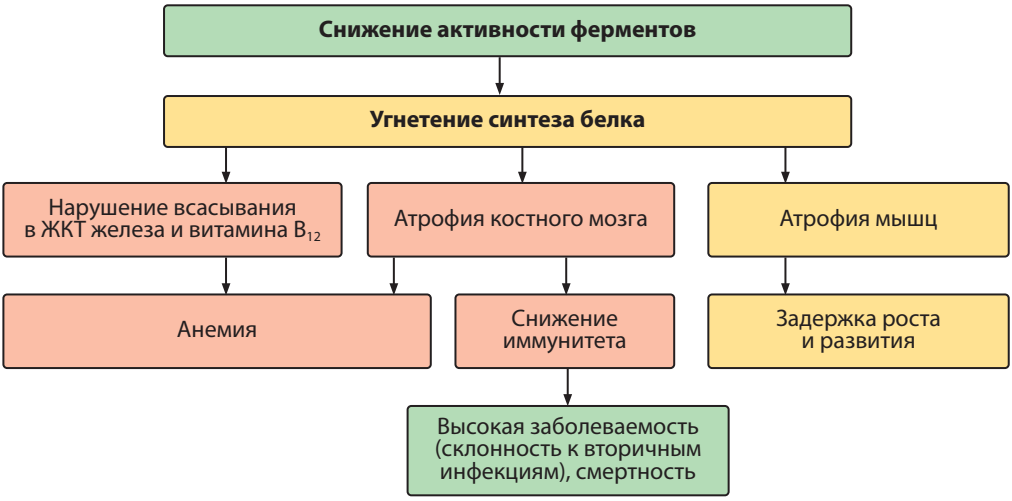


Рис. 18.2. Патогенез белково-калорийной недостаточности

Тяжелая белково-калорийная недостаточность проявляется в двух формах:

1) *алиментарный маразм* (*кахексия*) — сбалансированная форма белково-калорического дефицита, одинаково часто поражает детей и взрослых. Характеризуется тяжелым общим истощением, потерей подкожного жира, атрофией мышц и большинства органов, нарушением обмена веществ с развитием отрицательного азотистого баланса, гипогликемии, кетонемии, гиперкалиемии;
2) *белковая дистрофия* (*голодные отеки, квашиоркор*) — в чистом виде встречается в тропической Африке, впервые описана в Индии. Заболевание характерно для детей раннего возраста. «Квашиоркор» переводится как «отверженный ребенок», «болезнь первенца при рождении младшего», так как после отнятия от груди первенец лишается полноценного белка, и его питание становится углеводистым. Заболевание характеризуется задержкой роста, отставанием в весе, депигментацией кожи, отеками, вызванными уменьшением количества глобулинов, увеличением продукции АДГ, анемией из-за нарушения всасывания железа, повышенной восприимчивостью к инфекции (снижение реактивности), диареей. Развиваются жировая дистрофия печени, вплоть до цирроза, атрофия ЖКТ, эндокринных желез.

Гормональные изменения в организме при указанных видах белково-калорийной недостаточности имеют свои особенностями. Высокий уровень глюкокортикоидов и глюкагона отмечается при алиментарном маразме; вторичный гиперальдостеронизм, избыток кахектирующих цитокинов — при квашиоркоре.

Клиническое различие обеих форм определяется нарушениями водно-электролитного обмена. Квашиоркор — это отечная форма алиментарной дистрофии, сопровождаемая отеками, асцитом, гипернатриемией и гипокалиемией, при этой форме рано теряются белки висцеральных органов. Алиментарный маразм иначе называется *сухой формой алиментарной дистрофии,* отличается устойчивым компенсаторным периодом с длительным сохранением нутриентов висцеральных органов.

В медицинской практике используются некоторые клинико-лабораторные критерии для оценки степени белково-энергетической недостаточности. Дефицит жира определяется толщиной жировой складки над трехглавой мышцей плеча (у мужчин — менее 5 мм, у женщин — менее 11 мм). Дефицит белка в соматическом отделе проявляется снижением площади поперечного сечения мышц середины плеча (в мм^2) и повышением экскреции креатинина с мочой; дефицит белка висцерального пула оценивается по степени диспротеинемии.

18.2.4. Белковая недостаточность первичного происхождения, связанная с дефицитом незаменимых аминокислот

Для нормального течения в печени процессов биосинтеза белка необходимо наличие в ней всех аминокислот, входящих в состав синтезируемых белков (особенно незаменимых — они не могут быть синтезированы).

Общие неспецифические проявления недостатка незаменимых аминокислот:

- появляются быстрая утомляемость и атрофия мышц;
- развивается отрицательный азотистый баланс, связанный с усиленным распадом тканевых белков для извлечения дефицитной аминокислоты;
- в крови развивается гипопротеинемия, прежде всего, за счет уменьшения альбуминовой фракции, замедляется синтез белков плазмы;
- повышается риск возникновения инфекций и интоксикаций, в связи с повреждением иммунных механизмов (задерживается образование антител, ослабевает фагоцитоз);
- замедляются процессы физиологической регенерации: образование эритроцитов, эпителизация, рост волос и т.д.

Специфические проявления недостатка незаменимых аминокислот:

- недостаток в организме лизина ведет к задержке роста и развития организма, понижению содержания в крови гемоглобина и эритроцитов (в связи с уменьшением очагов кроветворения и ослаблением пролиферации клеток красного ростка);
- для недостаточности валина характерно развитие мышечной слабости, расстройства координации движений, гиперестезии;
- при недостатке триптофана возникает гипохромная анемия, понижается содержание белков в плазме крови. Длительная недостаточность триптофана в организме сопровождается развитием катаракты, помутнением роговицы, атрофией семенников, гиперплазией слизистой оболочки желудка;
- дефицит в организме гистидина ведет к развитию экземы, отставанию в росте, ухудшению умственной деятельности, анемии (угнетение синтеза гемоглобина), снижению продукции гистамина;
- при недостатке метионина ускоряется атерогенез, развиваются ожирение, надпочечниковая недостаточность (гипокортицизм, гипокатехоламинемия), некрозы печени, геморрагическое поражение почек, облысение, возникает дефицит холина и адреналина;
- ограничение поступления тирозина и/или фенилаланина сопровождается нарушением тиреоидной и надпочечниковой функций (мозгового вещества).

18.2.5. Неправильные соотношения аминокислот в белках пищи и изменение нормальных отношений аминокислот при всасывании из ЖКТ

Для биосинтеза белка необходимы не только наличие всех аминокислот, но и определенные их соотношения. Дефицит даже одной аминокислоты лимитирует весь процесс биосинтеза белков и резко отражается на обмене не только этой аминокислоты, но и всех остальных. Например, в тканевом белке *триптофан, лизин* и *валин* содержатся в равных соотношениях (1:1:1). Если с пищевым белком эти аминокислоты поступают в соотношении 1:1:0,5, то синтез тканевого белка будет обеспечиваться только наполовину.

Неправильные соотношения аминокислот могут возникать при снижении желудочного расщепления белков (после резекции желудка), когда отщепление *тирозина* и *триптофана* запаздывает и их концентрация во всасывающейся смеси становится ниже, чем в норме. В связи с относительной недостаточностью указанных аминокислот большая, чем в норме, часть других аминокислот не может быть использована для биосинтеза белков. С одной стороны, образовавшийся избыток аминокислот подвергается действию ферментов печени, катализирующих окислительное дезаминирование, что приводит к накоплению в организме ряда промежуточных продуктов обмена, причем некоторые из них токсичны для организма, и их накопление в тканях может вызвать патологические явления (в частности, развитие гипохромной анемии). С другой стороны, полное использование *тирозина* (поступившего в малом количестве) в печени для биосинтеза белков ведет к уменьшению образования в печени и других органах биологически важных соединений, таких как гормон щитовидной железы — тироксин, надпочечников — адреналин, гипофиза — меланин.

18.3. НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА БЕЛКОВ ВТОРИЧНОГО (ЭНДОГЕННОГО) ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Общая белковая недостаточность вторичного (эндогенного) происхождения может развиться и при достаточном поступлении белков с пищей — в результате нарушения белкового обмена в самом организме вследствие нарушения переваривания и всасывания белковых продуктов (гастроэнтериты, язвенный колит); повышенного распада белков в тканях (стресс, инфекционные болезни); усиленной потери эндогенных белков (кровотечения, травмы, нефроз); нарушения синтеза белка (гепатиты).

18.3.1. Нарушения переваривания белков в ЖКТ

Нарушения переваривания белков может происходить на этапе желудочного, полостного кишечного и пристеночного пищеварения.

В желудке с участием пептид-гидролаз пепсина, гастриксина происходит расщепление пептидных связей между ароматическими и дикарбоновыми аминокислотами. Переваривание белка замедляется при гипоацидных состояниях, особенно резко — при ахилии и тотальной резекции желудка (нарушается набухание белков, активация пепсиногена и снижается активность пепсина). Недостаточность

желудочного пищеварения приводит к торможению расщепления белков коллагеновых элементов и мышечных волокон пищи (с развитием *креатореи*), замедлению эвакуации пищи в двенадцатиперстную кишку, снижает скорость освобождения и всасывания аминокислот триптофана и тирозина, что приводит в дальнейшем к замедлению поглощения аминокислот и синтеза белка гепатоцитами. Развиваются *аминоацидемия* и *аминоацидурия*.

В тонкой кишке действует панкреатический сок, содержащий проферменты трипсиноген, химотрипсиноген, проэластазу, прокарбоксипептидазы А и В. Кишечная энтерокиназа переводит трипсиноген в активный трипсин, который запускает каскадную реакцию активации остальных проэнзимов. Трипсин разрушает пептидные связи с участием основных аминокислот аргинина и лизина, химотрипсин — тирозина, триптофана, фенилаланина, а эластаза — нейтральных аминокислот. Даже при полном отсутствии желудочного пищеварения кишечный этап переваривания белка не прекращается, если нет панкреатической недостаточности. Значительное торможение кишечного этапа переваривания белка не компенсируется и дает симптомы *креатореи* (присутствие в кале непереваренных цилиндрических мышечных волокон). Креаторея также может возникать в условиях ускоренной желудочной эвакуации химуса, например, при резекции желудка, усиленной кишечной перистальтике.

На этапе *пристеночного пищеварения* дипептидазы щеточной каймы энтероцитов расщепляют до аминокислот короткие пептиды. Эти ферменты адсорбируются из сока поджелудочной железы (например, карбопептидазы А и В), из кишечного сока (аминопептидазы М и N) и секретируются энтероцитами в режиме внутриклеточного пищеварения. Нарушения пристеночного пищеварения в зависимости от причин могут быть первичного (в том числе наследственные) и вторичного характера.

В патологии часто наблюдаются сочетанные нарушения пристеночного пищеварения (*мальдигестии*) и всасывания (*мальабсорбции*) белков и аминокислот.

К причинам *первичного* нарушения пристеночного пищеварения и всасывания белков и аминокислот относят иммунопатологические энтериты (*целиакия* — глютеновая энтеропатия), язвенный колит, болезнь Крона, стресс, лихорадку, наследственные дефекты энтерокиназ и специфических пермеазных трансмембранных транспортеров аминокислот.

Нетропическая спру, или *целиакия* (глютеновая энтеропатия), встречается с частотой 1/2000–1/3000 у европеоидов и негроидов. В патогенезе болезни лежит аутоиммунный энтерит с лимфоидной инфильтрацией слизистой оболочки, отложением глиадина (нерастворимого композита из глютена и авенина, белков пшеницы, ржи, овса, ячменя), атрофией ворсин и нарушением пристеночного пищеварения и всасывания с непереносимостью злаков.

Первичные и вторичные нарушения пристеночного этапа пищеварения и всасывания белков формируют клинический синдром *мальдигестии и мальабсорбции* белков (*рис. 18.3*).

По проявлениям он может быть избирательным и комплексным, сочетаясь с другими мальабсорбционными синдромами (по углеводам, жирам, железу

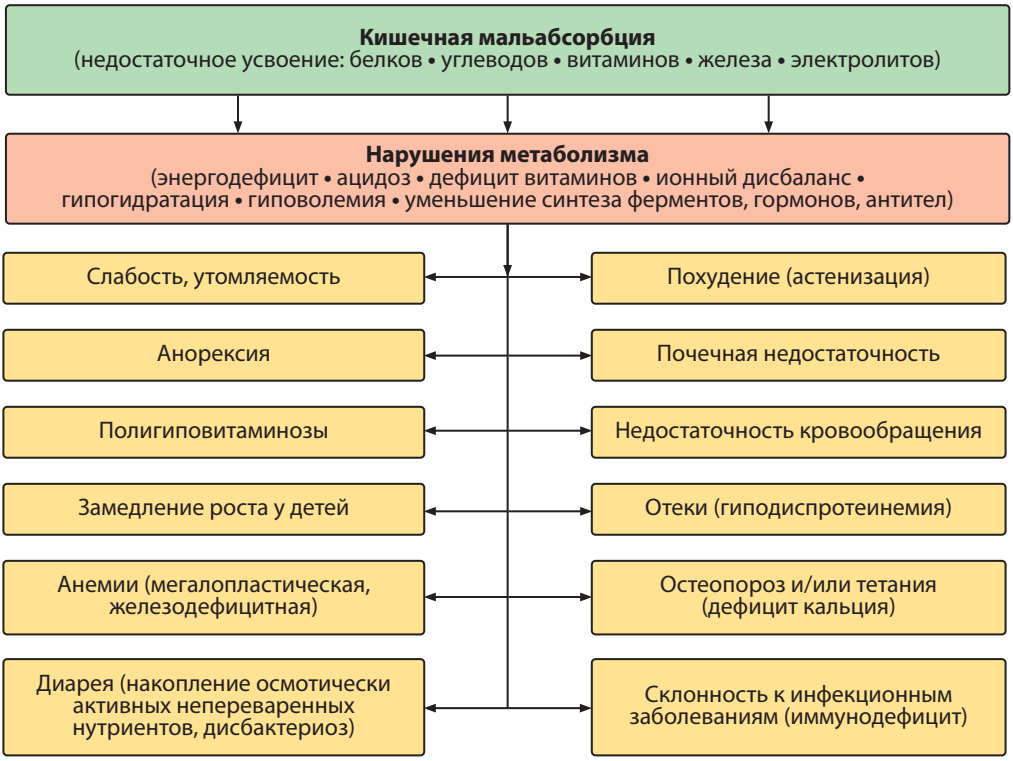


Рис. 18.3. Патогенез и проявления синдрома мальабсорбции

и др.). Как и все формы мальабсорбции, синдром включает осмотическую диарею, дисбактериоз (по типу гнилостной диспепсии) и аутоинтоксикацию продуктами бактериального разрушения аминокислот (синдром *кишечной аутоинтоксикации*).

Кишечная (*каловая*) *аутоинтоксикация.* Это понятие применяется для обозначения нарушений самочувствия и функций внутренних органов у пациентов с запорами и гнилостной диспепсией. Причины, формирующие синдром, следующие: упорные запоры, низкая кишечная непроходимость, дисбактериозы, синдром мальдигестии и мальабсорбции.

Патогенез связан с повышенным образованием и всасыванием аминов, аммиака, индола, фенола под влиянием жизнедеятельности микроорганизмов кишечника из непереваренных и не всосавшихся белковых продуктов. Кишечными бактериями вырабатываются амины — кадаверин, гистамин, пиперидин, серотонин, путресцин, октопамин, тирамин. Из триптофана образуются циклические иминосоединения — индол и его производные скатол, скатоксил, индоксил. Деградация тирамина и тирозина кишечной микрофлорой дает крезол и фенол. Эти соединения обладают фекальным запахом, токсичны и обладают канцерогенной активностью. В ходе всех этих процессов выделяются ядовитые сероводород, метилмеркаптан и аммиак. Аммиак обезвреживается в печени с образованием карбамида, а

производные фенола и индола нейтрализуются путем образования парных соединений и экскретируются с мочой. Показателем интенсивности образования вышеперечисленных продуктов в кишечнике служит содержание в крови пиперидина (амины) и индикана (индолпроизводные). При исчерпании дезинтоксикационных возможностей энтероцитов и печени возникают патологические последствия: колебания системного артериального давления, пульсирующая головная боль, снижение болевой чувствительности, анемия, миокардиодистрофия, снижение аппетита, торможение желудочной секреции, а в тяжелых случаях развиваются угнетение дыхания, сердечная недостаточность и кома.

В настоящее время установлена связь тирамина с патогенезом гипертензии, серотонина — с патогенезом мигрени. Гистамин снижает порог резистентности к анафилаксии. Аминокислотный продукт октопамин является ложным нейротрансмиттером и патогенетически связан с синдромом энцефалопатии.

Важно знать

К типовым проявлениям недостаточности расщепления белков в тонком кишечнике и нарушения усвоения белков пищи относят креаторею, синдромы глютеновой целиакии, мальдигестии и мальабсорбции (с диспепсическими расстройствами, дисбактериозом, кишечной аутоинтоксикацией), приводящие к дефициту в организме незаменимых аминокислот, нарушению синтеза собственных белков, гипопротеинемии, отрицательному азотистому балансу, потере массы тела.

18.3.2. Нарушения трансмембранного транспорта аминокислот

При эффективном переваривании у взрослых всасывается выше 98% аминокислот с помощью *трансмембранных транспортных переносчиков — пермеазных систем*. У новорожденных и детей первых месяцев жизни, особенно недоношенных, при искусственном вскармливании возможно всасывание коротких пептидов, в том числе антигенных, с формированием энтеральной перекрестной сенсибилизации. Таким же путем попадают в кровь новорожденных иммуноглобулины материнского молока, поддерживая пассивный иммунитет.

Дефекты трансмембранных пермеазных переносчиков аминокислот в клетки — энтероциты, гепатоциты, нефроциты — формируют клинически значимую группу заболеваний — *транспортных аминоацидопатий*. По причинам многие из них являются наследственными (моногенные дефекты), реже — приобретенными (при отравлении солями тяжелых металлов — меди, кадмия, свинца, ртути). В гастроэнтерологии они формируют синдром избирательной и групповой мальабсорбции, в нефрологии — тубулопатии с нарушением реабсорбции и развитием аминоацидурии.

Наследственная патология транспорта аминокислот часто сочетается с генетически опосредуемыми аномалиями внутриклеточного переноса и гидролиза коротких пептидов и аминокислот (нарушениями межуточного обмена), поэтому совокупно называется *аминоацидопатиями*.

Описано около 10 наследственных транспортных аминоацидопатий, в основе которых лежит генетический дефект пермеаз, представляющих собой разновидность распознающих белков. Доказано, что аминокислоты могут конкурировать за общую транспортную систему. Пять из описанных транспортных аминоацидопатий вызваны аномалиями группоспецифичных пермеаз и нарушают транспорт нескольких близких по строению аминокислот: *цистинурия* с образованием цистиновых мочевых камней (дефект переносчика нейтральных и двухосновных аминокислот орнитина, лизина и цистина)*; болезнь Хартнупа* (нарушение Na^+-котранспорта некоторых нейтральных крупномолекулярных аминокислот в кишечнике и почках)*, дибазикаминоацидурия* (дефект трансмембранного переноса двухосновных аминокислот аргинина, орнитина, лизина, но не цистина), *первичный синдром Фанкони* (генерализованная аминоацидурия в сочетании с нефропатией). Большинство из них характеризуются клиническими проявлениями, а некоторые (например, *иминоглицинурия*) — бессимптомны. Другие пять аминоацидопатий (*гиперцистинурия, гистидинурия, лизинурия, мальабсорбция триптофана и метионина*) являются субстратспецифичными.

Суммарная частота аминоацидопатий доходит до 0,5% популяции. В качестве примера наследственных аминоацидопатий по отдельным аминокислотам можно привести *фенилкетонурию, алкаптонурию, альбинизм, тирозиноз, гомоцистинурию, лейциноз*.

18.3.3. Нарушения межуточного обмена аминокислот

Нарушения обмена аминокислот значительно изменяют метаболизм белков и приводят к сочетанным расстройствам обмена липидов, витаминов, углеводов, нуклеиновых кислот, а также электролитов и воды.

В норме содержание свободных аминокислот в плазме составляет 4–8 мг/л. Экзогенное поступление аминокислот с пищей или их внутривенное введение мало влияют на этот показатель. Главными органами, утилизирующими аминокислоты, являются печень и почки. Мозг поглощает аминокислоты избирательно, предпочитая гистидин, глицин, глутаминовую кислоту, тирозин, аргинин, метионин. Показателем снижения утилизации аминокислот, прежде всего печенью, служит *гипераминоацидемия*. Печень является главным органом белкового метаболизма и выполняет важные функции межуточного обмена — *переаминирование, дезаминирование, декарбоксилирование* аминокислот.

Переаминирование аминокислот — это обратимый перенос их аминогрупп на α-кетокислоты без освобождения аммиака. Смысл переаминирования состоит в образовании структурно новых заменимых аминокислот. Ключевую роль играет кофермент трансаминаз — витамин B_6, посредниками служат глутаминовая и α-кетоглутаровая кислоты, которые используются для переноса аминогруппы между различными кетокислотами. Переаминирование доводит поступающую в печень смесь экзогенных аминокислот до оптимально нужной для организма. Переаминирование — ключевое звено взаимосвязи белкового метаболизма с жировым и углеводным обменами.

B_6-зависимое переаминирование (с образованием глутаминовой кислоты) тесно связано с окислительным *дезаминированием*, которое осуществляется аминооксидазами печени до аммиака, воды и кетокислот. Равновесно сопряженным с этим процессом происходит восстановительное *аминирование* с нейтрализацией аммиака и превращением кетокислоты в аминокислоту с присоединением водорода, донором которого выступают витамин B_2-зависимые флавиновые ферменты. Направленность процессов *переаминирования и аминирования–дезаминирования* зависит от концентраций аминокислот и α-кетокислот, т.е. от нуждаемости организма в энергетической или пластической утилизации.

Различают *приобретенные* (*аминоацидопатии*) и *наследственные* нарушения межуточного обмена аминокислот.

Приобретенные нарушения межуточного обмена аминокислот

Среди причин приобретенных нарушений межуточного обмена аминокислот называют дефицит витамина B_6 — кофермента трасаминаз, приводящий к нарушению процессов транс- и дезаминирования в печени. Хронический алкоголизм, беременность могут сопровождаются дефицитом витамина B_6, редко наблюдается его недостаточное поступление с пищей. Чаще встречаются нарушения, связанные с действием антагонистов трансаминаз (действие фтивазида, циклосерина). Транс- и дезаминирование замедляются при недостатке апоферментов трансаминаз во время голодания и при нарушении белковосинтетической функции печени (цирроз, стеатоз, гепатиты). Нарушения аминирования и дезаминирования наблюдаются при дефиците витаминов B_1, B_2, PP, глубокой гипоксии тканей и любом торможении окислительно-восстановительных ферментов цикла Кребса (при этом возникает дефицит α-кетокислот). Приведенные нарушения межуточного обмена сопровождаются синдромами гипераминоацидемии, преренальной аминоацидурией и увеличенной потерей немочевинного азота с мочой.

Катаболизм аминокислоты *триптофана* тормозится при гиповитаминозах B_1, B_2, B_6 и гиперкортицизме, *тирозина* — при гипертиреозе, цинге, дефиците меди.

Важно знать

Типовые нарушения межуточного обмена сопровождаются синдромами гипераминоацидемии, преренальной аминоацидурией и увеличенной потерей немочевинного азота с мочой.

Значимы для медицины также приобретенные нарушения процессов *переметилирования* (с переносом метильных групп серина и метионина на другие акцепторы, требующие участия витаминов B_{12} и фолиевой кислоты), при которых страдает обмен серосодержащих аминокислот *метионина* и *цистина*. В связи с тем, что метильные группы из состава метионина необходимы при синтезе в печени ЛПОНП, ЛПВП, фосфатидилхолина, построении карнитина (необходимого для доставки в митохондрии жирных кислот), нарушения процессов переметилирования с участием метионина и других липотропных веществ (холина, бетаина, цианкобаламина) приводят к ожирению печени, гомоцистинурии и ускорению атеросклероза.

При гиповитаминозе B_6 (алкоголизм), отравлении свинцом (конкуренция с магнием) снижается активность фермента δ-аминолевулатсинтетазы (активный центр фермента содержит ион Mg^{2+}), контролирующего образование из аминокислот и их производных (*глицина*, сукцинил-КоА) *порфириновых* соединений, необходимых для синтеза гема, что приводит к развитию сидеробластных анемий.

При *декарбоксилировании* некоторых аминокислот (*гистидин, тирозин, триптофан, глутаминовая кислота*) происходит образование биогенных аминов (гистамина, тирамина, дофамина, серотонина, ГАМК) в печени, мозге, хромаффинных клетках надпочечников. В патологии они синтезируются местно — в очагах воспаления, при повреждениях клеток; в этих условиях организм пытается ограничивать системное действие этих аминов, которые становятся медиаторами воспаления. Избыток биогенных аминов устраняется при участии аминоксидаз (например, окислительное дезаминирование гистамина катализирует пиридоксальзависимый фермент гистаминаза). Дефицит витамина B_6 формирует ослабление гистаминазной активности. Ранний токсикоз у беременных связывают именно с этим механизмом.

Повышенный синтез серотонина из триптофана наблюдается при злокачественных опухолях апудоцитарного происхождения кишечника, бронхов, поджелудочной железы. При нарушении инактивации серотонина в печени развивается карциноидный синдром. Он включает в себя вазомоторные реакции, колебания артериального давления, головные боли, астмоподобный бронхит, усиленную моторику ЖКТ, фибриноз клапанов сердца, эндокарда, аорты, плевральные шварты. Патогенез фибриноза связывают с серотонином, способствующим образованию хининовых производных фибрина, которые не подвергаются фибринолизу.

Наследственные нарушения обмена аминокислот (аминоацидопатии)

Среди наследственных форм заболеваний выделяют наиболее клинически значимые:

- *фенилкетонурию* — дефект печеночного фермента фенилаланин-4-гидроксилазы, вследствие чего фенилаланин не превращается в тирозин, накапливается, тормозит активность тирозиназы и вызывает дефицит тирозиновых и триптофановых производных. Нарушения обмена тирозина и триптофана приводят к дефициту меланина, катехоламинов, серотонина, которые являются нейромедиаторами. У больных развиваются слабоумие, гипотензия, тремор, судороги;
- *алкаптонурию* — нарушение обмена гомогентизиновой кислоты;
- *гомоцистинурию* — нарушение обмена гомоцистеина и серина;
- *альбинизм* — дефект медьсодержащего фермента меланобластов тирозиназы, блокирующего превращение тирозина в диоксифенилаланин, из которого образуется эпинефрин и меланин. У альбиносов белые кожа и волосы, розово-красные глаза, фотодерматит (см. *главу 9*).

Алкаптонурия имеет аутосомно-рециссивный тип наследования, заболеваемость 1/100 000 населения, проявляется после 30 лет. Патогенез заболевания связывают с дефектом оксидазы (*n*-оксифенилпируват-дезоксигеназы) промежуточных продуктов метаболизма фенилаланина и тирозина — гомогентизиновой кис-

лоты, которая в норме окисляется в почках до малеилацетоуксусной кислоты. Вследствие торможения этого процесса в организме накапливается гомогентизиновая кислота. Под влиянием фермента полифенолоксидазы она превращается в хиноновые полифенолы, составляющие основу «охронозного пигмента» — алкаптона, который окрашивает мочу на воздухе в темный цвет (проба с хлорным железом окрашивает мочу в голубой цвет). Часть пигмента алкаптона откладывается в хрящевой и соединительной ткани, вызывает кальцификацию, дегенеративный артрит, остеохондропатию. Хрящи скелета, гортани, трахеи, ушей, склеры становятся черными. Радикально болезнь не лечится.

Гомоцистинурия — полиэтиологический синдром нарушения обмена серосодержащих аминокислот. В большинстве случаев патогенез заболевания связан с дефектом фермента сериндегидратазы (или цистатион-β-синтетазы), вследствие чего возникает блок образования цистатионина из гомоцистеина и серина. Заболеваемость — 1/200 000. В крови накапливаются гомоцистеин, гомоцистин, серин, метион. Поскольку в норме часть метионина переходит в гомоцистеин, с мочой выделяется гомоцистин и другие серосодержащие аминокислоты. Этот генотип гомоцистинурии поддается лечению пиридоксином (витамином B_6), который активирует метаболизм гомоцистеина. В качестве синдрома гомоцистинурия наблюдается при любых нарушениях обмена метилкобаламина, который является коферментом другой ферментативной реакции обмена гомоцистина (метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-метилтрансфераза). Диагностическим тестом у таких больных служит метилмалонилацидурия, как это имеет место при гиповитаминозах по фолиевой кислоте.

Проявления синдрома гомоцистинурии: слабоумие, эктопия хрусталика, остеоартрозопатии, особенно позвоночника и трубчатых костей, тромбоэмболический синдром. Гомоцистинурия способствует ускоренному развитию атеросклероза (вследствие чрезмерной продукции тромбоцитарных факторов роста гладкомышечными клетками сосудов и повышения чувствительности апо-В-рецепторов сосудов к атерогенным липопротеидам). Обсуждаются вопросы о более значительной роли клинически латентных форм гомоцистинурии и нарушений метаболизма метилированной формы витамина B_{12} в патогенезе атеросклероза и гипертензий.

Лейциноз имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Болезнь описана еще у древнегреческой мумии 3500 лет назад. Патогенез заболевания обусловлен нарушением окислительного декарбоксилирования разветвленных кислот, появляющихся после дезаминирования *лейцина*, *изолейцина* и *валина*. В результате в крови накапливаются кетокислоты и их источники — указанные аминокислоты, особенно лейцин. Лейцин — единственная кетогенная аминокислота, окисляемая в норме до конечных кетоновых тел — ацетоацетата и ацетилкоэнзима-А. Поскольку нормальное использование кетокислот в энергообеспечении мозга крайне затруднено, развиваются слабоумие и неврологическая симптоматика. Нарушение окисления лейцинпроизводных сопровождается кетоацидозом, гипогликемией, гипотонией, расстройством липидного обмена и синтеза миелина. Сходный патогенез и симптоматику имеет другая аминоацидопатия — *гипервалинемия*, вызванная дефектом валинтрансаминазы. Основной метод лечения: диета с резким ограниче-

нием в пище разветвленных аминокислот — лейцина, валина. У некоторых больных с лейцинозом дефектный фермент эффективно активируется под действием больших доз витамина B_1.

Описаны также и другие наследственные аминоацидопатии: *гиперпролинемия, гистидинемия, глицинурия, гипераланинемия, гиперлизинемия, триптофанемия*. Многие из них сопровождаются нефропатией и задержкой психомоторного развития.

18.3.4. Нарушение синтеза белков

Синтез белков — центральное звено метаболизма белка. Даже небольшие нарушения специфичности биосинтеза белка могут вести к глубоким патологическим изменениям в организме.

Среди причин, вызывающих нарушения синтеза белка, важное место занимают различные виды алиментарной недостаточности (голодания), нарушения переваривания и усвоения белков пищи. Нарушение скорости синтеза белков может быть обусловлено расстройством функции соответствующих генетических структур, на которых происходит синтез (транскрипция ДНК, трансляция, репликация). Повреждение генетического аппарата клеток может быть как наследственным, так и приобретенным, возникшим под влиянием различных мутагенных факторов (ионизирующая радиация, ультрафиолетовое облучение и др.). Нарушения синтеза белка могут вызывать некоторые антибиотики (стрептомицин, неомицин, тетрациклины), другие фармакологические препараты. Одной из важных причин, вызывающих нарушение синтеза белка, может явиться нарушение эндокринной и нервной регуляции этого процесса. Наконец, причиной патологии синтеза белка может стать изменение активности ферментных систем клеток, участвующих в биосинтезе белка. В крайних случаях речь идет о блокировке метаболизма, представляющей собой вид молекулярных расстройств, составляющих основу определенных наследственных заболеваний. Результатом действия всех перечисленных факторов является прекращение синтеза или снижение скорости синтеза как отдельных белков, так и белка в целом.

Выделяют *количественные* и *качественные* нарушения биосинтеза белков.

Качественные нарушения биосинтеза белков проявляются синтезом аномальных протеинов. Например, появление патологических вариантов структурных белков или белков-ферментов имеет особое значение для патогенеза многих болезней крови. В качестве примеров таких болезней можно привести:

- *гемоглобинопатии* — болезни, связанные с присутствием (образованием) патологических молекул гемоглобина (HGBS при серповидно-клеточной анемии);
- *ферментопатии* — болезни, составляющие основу ряда анемий (гемолитическая анемия при недостатке активности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы);
- *фибриногенопатии* — патология структуры фибриногена и связанные с этим нарушения гемостаза (тромбоцитопении, гемофилии, коагулопатии).

Известен ряд нарушений сердечно-сосудистой системы, источником которых являются молекулярные дефекты белкового обмена:

- *генетически обусловленная патология клапанов сердца* (*синдром Элерса–Данлоса*);
- *семейная миокардиопатия,* характеризующаяся аритмиями, недостаточностью кровообращения, гиперхолестеринемией;
- *мышечные дистрофии* (*типа Дюшенна*) — *миокардиодистрофия с гипертрофией миокарда;*
- *семейная синусовая тахикардия*, связанная с избыточной активностью фермента аденилатциклазы и накоплением катехоламинов.

Этот перечень могут продолжить многие другие заболевания.

18.3.5. Нарушение белкового состава крови

Особый интерес представляют *количественные* изменения в биосинтезе белков, проявляющиеся изменениями протеинограммы плазмы крови, отражающей динамическое равновесное состояние разных тканей, подобно зеркалу. Проявления этого типа патологии представлены синдромами *гипопротеинемии, гиперпротеинемии, диспротеинемии, парапротеинемии*.

В норме в *протеинограмме* выделяют пять основных фракций — альбумины (54–58%, 35–45 г/л), четыре фракции глобулинов — α_1- (6–7%, 3–6 г/л), α_2- (8–9%, 4–9 г/л), β- (13–14%, 6–11 г/л), γ- (11–12%, 7–15 г/л). Каждая фракция представлена многими белками, разными по функции и объединенными по принципу совместной миграции в электрическом поле.

Протеины плазмы синтезируются в основном гепатоцитами и макрофагами, а γ-глобулины — плазматическими клетками. Некоторые липопротеины плазмы воспроизводятся энтероцитами. Отдельные плазменные белки, например, фактор фон Виллебранда, синтезируются в эндотелии сосудов. Изменения содержания протеинов различных фракций могут иметь диагностическое значение.

Альбумин — главный плазменный белок, который секретируется гепатоцитами, переходит в тканевую жидкость и через лимфу возвращается в кровь. Этот кругооборот составляет 20 дней. Утилизация альбумина происходит в энтероцитах, гепатоцитах, нефроцитах, альвеолоцитах и некоторых других клетках. Он является основным источником аминокислот, формирует онкотическое давление плазмы крови, осуществляет транспорт жирных кислот, билирубина, кальция, анионных соединений, триптофана, альдостерона, гема. Альбумин — единственный белок плазмы, не являющийся гликопротеидом.

В *α_1-фракции глобулинов* выделяют α_1-гликопротеид кислый (орозомукоид) и α_1-антитрипсин. Оба белка являются ингибиторами протеаз, регуляторами воспаления.

α_1-Антитрипсин относится к положительным белкам ООФ, т.е. к белкам, синтез которых усиливается при остром воспалении. Он является ингибитором сериновых протеаз, синтезируемых в печени и легких, но обнаруживается во всех тканях и плазме. α_1-Антитрипсин ингибирует действие трипсина и эластазы, выделяемой нейтрофилами, защищает ткани от разрушения. Это особенно важно в легких, так как при недостаточности α_1-антитрипсина (при *первичной*, наследственной форме — *синдроме Лаурела–Эриксона* — или *вторичной,* вследствие ку-

рения, инфекций) наблюдается избыточная активность протеиназы легких, приводящая к разрушению ткани легких, развитию эмфиземы и бронхоэктазии. α_1-*Антитрипсин* понижен при генуинной эмфиземе и первичном билиарном циррозе.

α_1-*Гликопротеид кислый* (*орозомукоид*) — ингибитор протеаз и антиоксидант, уменьшается при воспалении, повышается при дезорганизации основного вещества соединительной ткани, стрессе, опухолях.

В α_1-фракцию глобулинов входят также α_1-*липопротеиды* ЛПВП и ЛПОВП, которые служат транспортными системами для холестерина, его эфиров и фосфолипидов, выполняя дренажную функцию в отношении холестерина тканей. Их содержание снижается при курении, гиподинамиии, холестазе, наследственных причинах; повышенный уровень наблюдается у долгожителей, при умеренном употреблении этанола.

К этой фракции относят также *ретинолсвязывающий* и *тироксинсвязывающий* белки-транспортеры; *транскортин*; α_1-*фетоглобулин* (α-фетопротеин) — эмбриональный белок, содержание которого повышается при гепатомах, тератомах и некоторых других опухолях, а также при беременности, гепатите и циррозе.

α_2-*фракция глобулинов* включает в себя *гаптоглобины, серомукоид* (α_2-*макроглобулин*), *церулоплазмин*.

Гаптоглобины связывают гемоглобин, способствуют его реутилизации, являются антиоксидантами, их содержание повышается при ООФ, снижено при массивном внутрисосудистом гемолизе.

Серомукоид — α_2-*макроглобулин,* является антиоксидантом, ингибитором эндопептидаз и фибринолиза, связывает инсулин, относится к положительным белкам ООФ. Его содержание растет при формировании ООФ, у детей — при нефротическом синдроме.

Церулоплазмин — транспортер меди и цинка, антиоксидант, являющий положительным глобулином ООФ.

β-*фракция глобулинов* содержит *трансферрин* (*сидерофилин*), являющийся транспортером железа в макрофаги, прооксидантом, отрицательным белком ООФ, он повышается при железодефиците и беременности.

В этой фракции также выделяют:

- *С-реактивный белок* — положительный белок ООФ, антиоксидант, выполняет функции опсонина и хемоаттрактанта, обладает прямой бактерицидной активностью;
- β_2-*микроглобулин* — компонент белков MHC-I, антиоксидант;
- *гемопексин* (*цитохромофилин*) — положительный белок ООФ, связывает гем, способствует его реутилизации, антиоксидант, снижается при массивном гемолизе.

В этой же фракции β-глобулинов находится большинство *компонентов системы комплемента, фибриноген, плазминоген, β-липопротеиды*.

Время жизни гликопротеидов определяется отщеплением от них остатков сиаловой кислоты ферментами сиалидазами, после чего белки связываются с клеточными рецепторами и подвергаются эндоцитозу. Уровень сиаловых кислот плазмы зависит, прежде всего, от скорости обновления неальбуминовых белков плазмы.

Типовые нарушения композиции белков плазмы известны как синдром *диспротеинемии*, который включает количественные нарушения: увеличение и уменьшение содержания белков — *гиперпротеинемии и гипопротеинемии*. Появление в плазме качественно измененных белков именуется как синдром *парапротеинемии*; изменение только глобулиновых фракций обозначают термином *дисглобулинемии*.

Гиперпротеинемию различают ложную и истинную. Ложная — как следствие сгущения крови (гиперосмолярная дегидратация). Истинная наблюдается практически только за счет гиперглобулинемии и при парапротеинемиях и может достигать 150–160 г/л. Менее значительным бывает повышение иммуноглобулинов при действии поликлональных иммуностимуляторов.

Гипопротеинемия также может быть ложной и истинной. Ложная сопровождает гемодилюцию, истинная может быть первичной (в том числе наследственной) и вторичной (приобретенной).

Первичная гипоальбуминемия встречается у недоношенных детей с незрелой печенью. Крайне редким заболеванием отмечают наследственную гипоальбуминемию (содержание альбуминов в плазме менее 30%). Наследственная *гипо-* и *агаммаглобулинемия* наблюдается при врожденных и комбинированных В-зависимых иммунодефицитах: швейцарский тип, синдром Брутона, селективные дефициты иммуноглобулинов.

Первичная гипопротеинемия (снижение всех фракций) проявляется при экссудативной энтеропатии у детей с неустановленным дефектом энтероцитов. При неинфекционной диарее пациенты теряют лимфу и тканевую жидкость, богатые белком.

Вторичные гипопротеинемии встречаются чаще, как правило, на фоне гиперглобулинемий. Наиболее часто наблюдаются при следующих патологических состояниях.

1. Алиментарная недостаточность (полное и неполное голодание). Снижение содержания альбумина в плазме объясняют в большей степени ограничением его ресинтеза в печени из аминокислот, нежели прямым усилением катаболизма этого белка (например, при квашиоркоре гипопротеинемия особенно выражена).

2. Кишечные потери белка, затруднение всасывания аминокислот при хронических энтеритах, наследственных синдромах мальабсорбции и мальдигестии, а также при панкреатической недостаточности, латентной форме муковисцидоза.

3. Печеночная недостаточность с нарушением белково-синтетической функции, которая проявляется расстройством трансаминирования и восстановительного аминирования аминокислот. При этом возникают гипераминоацидемия, гипераминоацидурия и дефицит синтеза белков печеночного происхождения: альбуминов, некоторых глобулинов — трансферрина, протромбина, фибриногена, V, VII, IX–XIII факторов свертывания, ретинолсвязывающего белка.

4. Повышенные потери белка через почки (протеинурия). В норме почечная потеря белка очень мала (до 80 мг/сут). По этиологии протеинурия бывает преренальная, ренальная и постренальная. Чаще всего встречаются ренальные причины. Важной характеристикой симптома протеинурии служит степень ее селективно-

сти. Чем серьезнее нарушение фильтрации, тем меньше селективности, и в моче определяется больше глобулинов. При изолированном нарушении реабсорбции степень селективности высока, и в моче определяются белки с молекулярной массой до 100 кD, из них не менее 60% составляет альбуминовая фракция. Для дифференцировки причин протеинурии используют индекс селективности — соотношение альбумина и глобулина в моче. При значительных нарушениях фильтрации селективность низкая, альбумин в моче составляет до 50%, γ-глобулины — не менее 10%, представлены все основные фракции глобулинов.

Массивная протеинурия, превышающая 3,5 г/сут (хроническая макропротеинурия), а также высокоселективная протеинурия приводят к развитию синдрома гипопротеинемии (гипоальбуминемии) и формированию нефротического синдрома.

5. Чрескожные потери белка вследствие плазморреи при ожоговой болезни, а также при эксфолиативном дерматите и синдроме Лайела.

6. Потери с гнойными экссудатами (эмпиема, абсцесс легкого, эндометрит и др.).

Следует помнить, что при многих гнойных воспалительных процессах *гипопротеинемия* (*гипоальбуминемия с гиперглобулинемией*) связана с системным действием цитокинов, вызывающих ООФ (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, кахексин — ФНО-α и некоторые др.), которые подавляют синтез альбуминов и, в то же время, вызывают увеличение синтеза гепатоцитами и макрофагами глобулинов острой фазы. Многие из-этих белков принадлежат к α- и β-глобулинам и являются антиоксидантами, медиаторами воспаления, обладают бактерицидной активностью. Биологический смысл реакции ООФ заключается в повышении антиокислительной резистентности, в ограничении объема альтерации, альбуминозависимом снижении железа и цинка в плазме для торможения размножения многих бактерий. Побочным эффектом этих изменений становятся неспецифические диагностические показатели ООФ, которые наблюдаются при некоторых заболеваниях — воспалениях, инфекциях, сепсисе, тяжелых травмах, злокачественных опухолях, аутоиммунных болезнях. К ним относятся гипоальбуминемия, гиперглобулинемия, снижение альбумин-глобулинового коэффициента, увеличение скорости оседания эритроцитов, повышение содержания в сыворотке белков ООФ, ухудшение реологических свойств крови. У человека к *белкам ООФ* причисляют С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, фибриноген, гаптоглобин, церулоплазмин, α_1-антитрипсин и другие — всего около 30 белков.

Парапротеинемии. Этиология парапротеинемий связана прежде всего с неопластическими клональными пролиферациями мутантных линий плазматических клеток. Эти клоны синтезируют большое количество иммуноглобулинов или их отдельных цепей. Среди парапротеинемий 15% приходится на миеломную болезнь (болезнь Рустицкого–Калера). Плазматические клетки вырабатывают в убывающем порядке иммуноглобулины классов G, M, D, A, E (IgG, IgM, IgD, IgA, IgE) или свободные цепи (легкие или тяжелые) иммуноглобулинов, что вызывает в протеинограмме необычный М-пик в γ-фракции.

Другой разновидностью является парапротеинемия при плазмоцитоидной лимфоцитарной лимфоме, сопровождающейся чрезмерным синтезом IgM. Сама лимфома может быть небольшой и клинически не всегда распознается, поэтому дан-

ную патологию долго считали самостоятельной болезнью, именуя макроглобулинемией Вальденстрема.

Диагностическим симптомом парапротеинемий служит обнаружение в моче *белков Бенс-Джонса*, которыми являются легкие цепи иммуноглобулинов. При парапротеинемиях часто развивается амилоидоз.

К парапротеинемиям относят также *криоглобулинемию*, связанную с наличием в крови низкоаффинных холодовых аутоантител класса IgM против антигенов эритроцитов (при холодовой гемолитической анемии) или против антигенов плазмы (ревматоидные факторы), а также с наличием аномально больших количеств фибронектина, которые при снижении температуры формируют обратимые гели или обратимо осаждаются в виде криопреципитатов либо кристаллов.

18.3.6. Нарушение конечного этапа обмена белков и аминокислот

Конечные этапы белкового обмена представляют собой совокупность превращений, приводящих к формированию экскретируемых из организма конечных азотсодержащих продуктов — аммиака, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, а также сам процесс их экскреции (*рис. 18.4*).

Интегральным, равновесным показателем выведения и образования всех этих продуктов служит *уровень остаточного* (*небелкового*) *азота* сыворотки крови (в норме 15–40 мг/дл или 14,3–28,5 ммоль/л) в единицах СИ. Главная составная часть остаточного азота — *мочевина*. В норме содержание мочевины в плазме составляет 6–8,5 ммоль/л, *аммиака* — около 10–43 мкмоль/л. Высокая скорость образования и превращения аммиака так велики, что делает его важнейшим метаболитом белка. Он высокотоксичен, легко проникает через липидные мембраны. По количеству образуемого аммиака мозг, печень, ЖКТ занимают ведущие места. Почки также являются активным его продуцентом — до 6% от мочевого азота приходится именно на ион аммония.

В тканях и органах аммиак подлежит немедленной нейтрализации. Это достигается путем аминирования α-кетокислот, прежде всего α-кетоглутаровой, с образованием глутаминовой кислоты, которая под действием глутаминсинтетазы превращается в глутамин, служащий временным хранилищем нетоксичной формы аммиака.

Глутамин образуется в самой печени и испытывает постоянный круговорот между ней и другими органами. Карбамоилфосфатсинтетаза I и II превращает глутаминовую кислоту и глутамин в карбамоилфосфат, который переносит аммиак в системы, синтезирующие аргинин или пиридоксин. Через синтез аргинина лежит путь аммиачного азота к мочевине — конечному выводимому продукту. Подавляющая часть мочевины синтезируется в печени, незначительное ее количество образуется и в мозге.

Процесс *образования карбамида* представляет цикл реакций, получивший название *орнитинового* (*цитруллинового*) *цикла,* или *цикла мочевины*. Весь процесс объединения аммиака с CO_2 является высокозатратным для печени. Эти расходы оправдываются тем, что в результате ядовитый аммиак становится частью практически нетоксичной мочевины, которая водорастворима и легко выводится почками. Через потовые железы экскретируется 1% мочевины, а 25% ее диффунди-

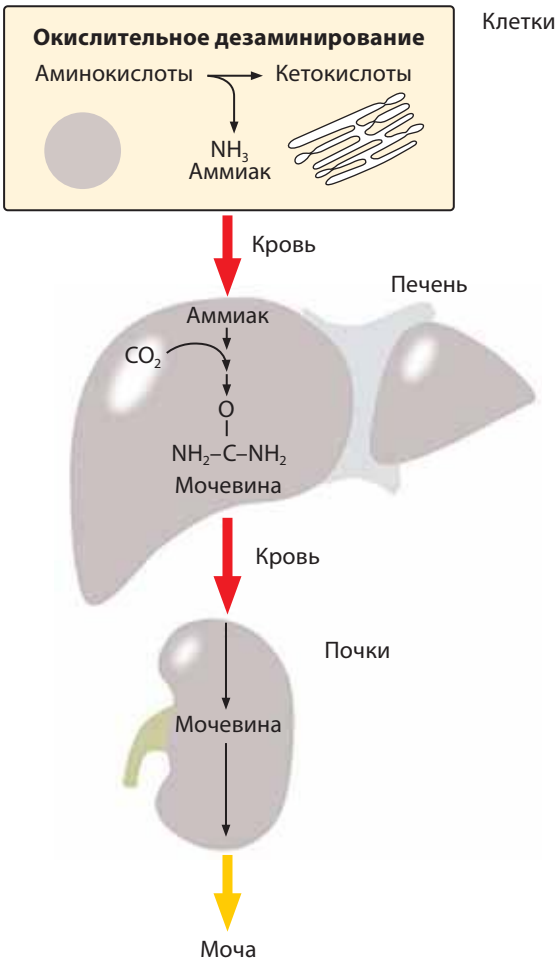


Рис. 18.4. Конечные этапы белкового обмена

рует в кишечник, где она разлагается бактериями с образованием аммиака. У здорового взрослого человека на обычной диете мочевины выделяется 25–35 г/сут (333–583 ммоль/л). Мочевина используется почками для осмотического диуреза, а лейкоцитами — как бактерицидный агент. Не случайно она реабсорбируется здоровыми почками примерно на ⅓ от всего объема ее фильтрации. Тем не менее избыточное накопление карбамида приводит к осмотическому эффекту и к снижению аммиак-нейтрализующих реакций. В итоге все нарушения выведения продуктов азотистого метаболизма (*ретенционная гиперазотемия*) и процессов нейтрализации аммиака (*продукционная гиперазотемия*) приводят к развитию патогенетической цепи: дефицит метаболитов цикла Кребса–тканевая гипоксия–кома.

Главная причина *продукционной гиперазотемии* — печеночно-клеточная недостаточность. Клинически проявляется синдромом печеночной энцефалопатии в виде нарушения ритма сна и бодрствования, эмоциональной лабильно-

сти, изменений электроэнцефалограммы, бреда, гиперкинезов. Изменение остаточного азота при продукционной гиперазотемии характеризуется абсолютным и относительным возрастанием его немочевинных фракций, фракция мочевины в остаточном азоте при этом убывает. Другая причина *продукционной гиперазотемии* — усиление катаболизма белков (голодание или перекорм белками). В этом случае содержание азота аминокислот и аминов также повышается, но при нормальной функции почек не происходит его накопления в крови, а относительная доля мочевинного азота снижается. Следует отметить, что продукционная гиперазотемия сопровождается синдромами гипераминоацидемии и преренальной аминоацидурии.

Ретенционная гиперазотемия наблюдается при почечной недостаточности. При острой почечной недостаточности (в анурическую фазу) из-за резкого снижения фильтрации растет и содержание остаточного азота и азота мочевины. При хронической почечной недостаточности прогрессирующий нефросклероз приводит к гибели нефронов и с годами их становится все меньше. В оставшихся нефронах скорость клубочковой фильтрации и оттока мочи компенсаторно увеличены до максимума, что ограничивает возможность экскреции всех вырабатываемых азотистых продуктов, так как их концентрация в моче низка. В исходе хронической почечной недостаточности уремия является неизбежной. Содержание остаточного азота повышается в десятки, сотни раз (до 1–3 моль/л при норме его 14,3–28,6 ммоль/л). Вместе с азотом мочевины растет азот немочевинных азотистых компонентов, в частности аммония, креатинина, мочевой кислоты и пептидов. Наиболее тяжелое и быстрое повышение остаточного азота свойственно комбинированным нарушениям, когда страдает и печеночная, и почечная функции. Особая форма комбинированного нарушения называется «*гепаторенальный синдром*», т.е. вторичная почечная недостаточность при первичных болезнях печени. Она осложняет течение острой и хронической печеночно-клеточной недостаточности, острой паренхиматозной желтухи и т.п.

Особого внимания заслуживают наследственные *нарушения цикла образования мочевины*. Выделяют наследственные болезни с дефектами ферментов цитруллинового цикла и блокадой их активации. Практически все болезни проявляются от рождения и могут обусловить раннюю смерть больных.

Подавляющая часть мочевого азота входит в состав мочевины (в норме 6–18 г/сут азота) и аммония (0,4–1 г или 10–107 ммоль/сут). У здоровых индивидов экскретируется также креатинин (0,3–0,8 г/сут), мочевая кислота (0,08–0,2 г или 1,48–4,43 ммоль/сут), пептиды (0,3–0,7 г/сут), аминокислоты (0,08–0,15 г/сут). При патологии могут нарушаться и процессы экскреции немочевинных компонентов мочевого азота — гуанидиновые соединения (креатин, креатинин, гуанидины, метил- и диметилгуанидин), ураты, алифатические амины, производные ароматических аминокислот — триптофана, тирозина, фенилаланина.

Креатинин — ангидридная форма *креатина*, производного аминокислот глицина и аргинина, который образуется в результате переаминирования через гуанидинуксусную кислоту. В норме уровень креатинина в сыворотке составляет для мужчин 44–150 мкмоль/л и 44–97 мкмоль/л для женщин. Креатин образуется

в печени, мышцах, миокарде, фильтруется и почти полностью реабсорбируется. У взрослых креатина в моче мало. Креатинин фильтруется и секретируется практически без реабсорбции. *Креатинурия* характерна для новорожденных и беременных. Увеличение выведения креатина с мочой происходит при мышечной атрофии, миодистрофиях, миастении, миозитах. При сахарном диабете имеются *креатинурия* и *креатининурия*. При почечной недостаточности прогрессивно нарастающий креатинин, наряду с другими немочевинными азотсодержащими продуктами, выполняет роль эндотоксинов.

18.4. НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ (ПУРИНОВЫХ И ПИРИМИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ)

Пуриновые (аденин, гуанин) и пиримидиновые (цитозин, урацил, тимин) основания входят в состав нуклеиновых кислот — РНК и ДНК; традиционно под нарушениями нуклеинового метаболизма понимают расстройства синтеза и распада пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов.

Нарушение обмена пуриновых оснований

Среди нарушений пуринового обмена самыми распространенными и практически значимыми являются гиперурикемии, поражающие 2–18% населения в разных популяциях, а также подагра — результат крайне выраженного гиперурикемического синдрома, имеющая частоту в разных регионах мира 0,13–10%. Среднемировая частота подагры составляет 1,3–3,7%. Подагра поражает каждого 20-го пациента с болезнями суставов и лежит в основе 5–8% всех случаев мочекаменной болезни.

Подагра (от греч. *podagra* — ножной капкан, ломота, слабость в ногах) — заболевание, известное еще со времен Гиппократа. Представляет собой хроническое метаболическое заболевание, которое характеризуется отложением в различных тканях организма кристаллов уратов в форме моноурата натрия или мочевой кислоты. В основе возникновения лежат накопление мочевой кислоты и уменьшение ее выведения почками, что приводит к повышению концентрации последней в крови (гиперурикемии). Клинически подагра проявляется рецидивирующим острым артритом и образованием подагрических узлов — тофусов. Поражение почек также относится к одному из основных клинических проявлений подагры наряду с артритом. Чаще заболевание встречается у мужчин, однако в последнее время возрастает частота заболевания среди женщин, с возрастом распространенность подагры увеличивается.

Заболевание относится к наследственным, сцепленным с Х-хромосомой. В 80% случаев подагра развивается как *первичное* заболевание, связанное с ферментативными дефектами.

В 20% случаев подагра *вторична* и рассматривается как подагрический синдром при различных заболеваниях, повышающих продукцию и понижающих экскрецию уратов: сахарный диабет, гипертензия, атеросклероз, ожирение.

Формы подагры в зависимости от характера течения заболевания:

- острый подагрический артрит;
- хронический рецидивирующий артрит (тофусная форма);

- атипичные формы подагры (псевдофлегмонозная, астеническая, ревматоидноподобная).

В основе заболевания лежат недостаточность гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы и гиперактивность 5-фосфорибозил-1-пирофосфат-синтетазы.

Заболевание проявляется гиперурикемией, рецидивирующим артритом, образованием подкожных узелков, симптомами мочекаменной болезни.

Гиперурикемия (концентрация урата в сыворотке более 70 мг/л) — необходимое условие развития подагры.

Мочевая кислота образуется при окислении пуриновых оснований. Человек в норме выводит около 1,5 г мочевой кислоты в день, причем не менее 60% происходит из эндогенных пуринов, остальное — из пуринов пищи. Хотя пурины синтезируются и деградируют в каждой клетке, мочевая кислота может быть образована только под действием фермента ксантиноксидазы. У человека этот энзим имеется лишь в печени и энтероцитах, где и идет переработка ксантина в мочевую кислоту. Мочевая кислота — слабокислый продукт, поэтому она, секретируясь в кровь, образует соли — ураты со щелочными катионами, которые связываются α_1- и α_2-глобулинами плазмы только на 5% и выводятся на ⅔ почками, а на ⅓ — через тонкий кишечник. В кишечнике бактерии разрушают кислоту последовательно с помощью ферментов уриказа, аллантоиназа, аллантоиказа и, наконец, уреаза — до аммиака и глиоксалевой кислоты. При гиперурикемии и нарушениях почечной экскреции уратов этот путь выведения конечных продуктов пуринового и азотистого метаболизма усиливается. Считается, что усиленное кишечное выведение и бактериальное превращение мочевой кислоты и мочевины имеют отношение к возникновению язвенных поражений ЖКТ при уремии.

Гиперурикемия может быть обусловлена:

- повышенной скоростью продукции мочевой кислоты;
- сниженной секрецией мочевой кислоты почками;
- комбинацией первого и второго механизмов.

В связи с этим подагру и гиперурикемию подразделяют на метаболическую и почечную.

I. ***Метаболическая гиперурикемия и подагра*** обусловлены повышенной продукцией мочевой кислоты, о чем можно судить по повышенной экскреции (более 600 мг/сут) мочевой кислоты. На долю этого типа подагры приходится менее 10% всех случаев заболевания.

Избыточную продукцию мочевой кислоты подразделяют на первичную и вторичную.

Первичная гиперурикемия обусловлена наследственной недостаточностью гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы или повышенной активностью 5-фосфорибозил-1-пирофосфат-синтетазы.

Вторичная гиперурикемия обусловлена гиперпродукцией мочевой кислоты либо в связи с ускорением биосинтеза пуринов, либо в связи с ускорением распада пуриновых нуклеотидов, либо в связи с недостаточностью глюкозо-6-фосфатазы (гликогеноз 1-го типа), при которой отмечается повышенная продукция мочевой кислоты.

II. ***Почечная гиперурикемия и подагра*** обусловлены снижением экскреции мочевой кислоты почками. На долю этого типа подагры приходится до 90% всех случаев заболевания. Почечный тип гиперурикемии и подагры может быть первичным и вторичным.

Первичная почечная подагра (гиперурикемия) встречается у больных с патологией почек (поликистоз, свинцовая нефропатия).

Вторичная почечная подагра (гиперурикемия) может наблюдаться при приеме диуретиков, уменьшающих ОЦК, что сопровождается снижением фильтрации мочевой кислоты, усилением ее канальцевой реабсорбции и уменьшением секреции мочевой кислоты.

В основе патогенеза подагры — повышение уровня мочевой кислоты в крови, но этот симптом не является синонимом заболевания, так как гиперурикемия также наблюдается при других заболеваниях (болезни крови, опухоли, заболевания почек и т.д.), чрезмерно высоких физических нагрузках, питании жирной пищей.

Выделяют минимум три основных механизма развития подагры: накопление мочекислых соединений в организме, отложение мочекислых соединений в органах и тканях (преимущественно в хрящевой ткани и почках), развитие острых приступов воспаления в местах поражения (образования подагрических гранулем и подагрических шишек — тофусов, обычно вокруг суставов).

Ураты легче кристаллизуются при температурах ниже 37 °С. Наиболее «холодным» суставом организма является первый предплюсно-фаланговый сустав стопы, который испытывает максимальную удельную нагрузку при ходьбе. Не случайно, именно он поражается у 80% больных подагрой, и переохлаждение способствует обострениям. Описаны также подагрические шишки в хрящах других подверженных переохлаждению органов — например, ушных раковин. Приступы могут провоцироваться перееданием, алкоголем, лекарствами, стрессом, переохлаждением, физической нагрузкой, дегидратацией, травмами.

Подагра, как правило, проявляется после 40 лет и проходит в четыре стадии:

I. Бессимптомная гиперурикемия — протекает без клинических симптомов и проявляется только лабораторно выявляемой гиперурикемией.
II. Острый подагрический артрит — острый ограниченный моноартрит на фоне гиперурикемии и повышенного содержания уратов в синовиальной жидкости, проходящий без лечения в течение 10–14 дней.
III. Межкритическая стадия — отсутствие симптомов острого артрита на фоне сохраняющейся гиперурикемии и отложения уратов в тканях.
IV. Стадия хронического продуктивного артрита (как правило, спустя 8–10 лет после первого приступа) — хронические подагрические отложения в суставах с образованием подагрических шишек — тофусов (*tophi urici*) как результата гранулематозного воспаления в пораженных суставах и вокруг них с последующей деформацией суставов.

Накопление мочевой кислоты и уратов ведет также к образованию камней в почках.

Нарушение обмена пиримидиновых оснований

Пиримидиновые (цитозин, урацил, тимин) основания, как и пурины, входят в состав нуклеиновых кислот РНК и ДНК и формируют нуклеотидтрифосфаты и нуклеотидпирофосфаты — макроэргические донаторы.

Известна *наследственная оротацидурия*, обусловленная недостаточностью ферментов, переводящих оротовую кислоту в цитидиловую (оротат-фосфорибозилтрансферазы и оротидин-5-фосфат-декарбоксилазы):

1-й тип — дефект оротат-фосфорибозил-трансферазы и оротидин-5-фосфат-декарбоксилазы;

2-й тип — отсутствие только оротидин-5-фосфат-декарбоксилазы.

Аутосомно-рецессивное заболевание, при котором нарушен синтез уридина. Характеризуется замедлением роста, отставанием в интеллектуальном развитии, нарушениями работы сердца и ЖКТ, тяжелой мегалобластической анемией, вызванной неспособностью организма обеспечивать нормальную скорость деления клеток эритроцитарного ряда, повышенной чувствительностью к различным инфекциям (иммунодефицит, обусловленный нарушением формирования иммунной системы, в основном Т-клеточного звена иммунитета), оротовой ацидурией (кристаллоурией) с образованием кристаллов оротовой кислоты в моче.

С мочой при заболевании 1-го типа может выделяться до 1,5 г/сут оротовой кислоты, что в 1 тыс. раз превышает норму. Гиперэкскреция оротовой кислоты сопровождается нарушениями со стороны мочевыводящей системы и образованием камней. При отсутствии лечения больные обычно погибают в первые годы жизни. При этом оротовая кислота не оказывает токсического эффекта. Многочисленные нарушения в работе разных систем организма вызваны «пиримидиновым голодом».

Кроме генетически обусловленной, оротацидурия может наблюдаться в следующих случаях:

- при гипераммониемии, вызванной дефектом любого из ферментов орнитинового цикла;
- при недостаточности орнитин-карбамоилтрансферазы (второго фермента орнитинового цикла). В этом случае карбамоилфосфат, синтезированный в митохондриях, выходит в цитозоль клеток и начинает использоваться на образование пиримидиновых нуклеотидов. Концентрация всех метаболитов, в том числе и оротовой кислоты, повышается;
- в процессе лечения подагры аллопуринолом, который превращается в оксипуринол-мононуклеотид и становится сильным ингибитором уридинмонофосфат-синтазы. Это приводит к накоплению оротовой кислоты в тканях.

Нарушения катаболизма пиримидинов

При недостаточности фермента пиримидин-5-нуклеотидазы нарушаются отщепление неорганического фосфата от пиримидиновых мононуклеотидов и образование нуклеозидов. Неактивная изоформа пиримидин-5-нуклеотидазы обнаружена в эритроцитах. В результате наблюдается накопление пиримидиновых

нуклеотидфосфатов, которые ингибируют пентозофосфатный путь превращения глюкозы и тем самым создают предпосылки для гемолиза эритроцитов.

Дигидропиримидин-дегидрогеназа — фермент, лимитирующий скорость катаболизма пиримидинов. Нарушение работы этого фермента повышает уровень свободных пиримидинов: урацила и тимина в плазме крови, что сопровождается отклонениями в функционировании нервной системы.

Резюме

Общие представления об обмене белков

Белки — полимеры, состоящие из аминокислот. Белки играют решающую роль во всех процессах, происходящих в живом организме.

Различают простые и сложные белки. Показателем белкового обмена является *азотистый баланс*. У взрослого человека азотистый баланс в норме близок к нулю, т.е. наблюдается азотистое равновесие, или нулевой азотистый баланс. Азотистый баланс в организме может быть положительным и отрицательным.

Нарушения обмена белков могут быть первичного (экзогенного) и вторичного (эндогенного) происхождения.

Нарушения обмена белков первичного происхождения

Голодание — состояние, которое формируется в результате недостаточного поступления в организм питательных веществ, необходимых для нормального течения обмена веществ и покрытия энергетических трат. Различают голодание абсолютное, полное, неполное (хроническое недоедание).

Нарушение обмена белков вторичного происхождения

Синтез белков — центральное звено метаболизма белка. Выделяют количественные и качественные нарушения биосинтеза белков. Особый интерес представляют количественные изменения в биосинтезе белков плазмы крови: гипопротеинемии, гиперпротеинемии, диспротеинемии, парапротеинемии. В норме концентрация общего белка в сыворотке крови колеблется в пределах 65–85 г/л. В протеинограмме выделяют пять основных фракций — альбумины (54–58%, 35–45 г/л), глобулины — α_1- (6–7%, 3–6 г/л), α_2- (8–9%, 4–9 г/л), β- (13–14%, 6–11 г/л), γ- (11–12%, 7–15 г/л).

В основе межуточного обмена аминокислот лежат процессы переаминирования, дезаминирования, декарбоксилирования.

Конечный этап белкового обмена — это совокупность превращений, приводящих к формированию экскретируемых из организма конечных азотсодержащих продуктов — аммиака, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, а также сам процесс их экскреции.

Интегральным, равновесным показателем выведения и образования всех этих продуктов служит уровень остаточного (небелкового) азота сыворотки крови: в норме 15–40 мг/дл или 14,3–28,5 ммоль/л. Повышение концентрации остаточного азота — гиперазотемия. Выделяют продукционную, ретенционную, смешанную форму гиперазотемии.

Нарушение обмена нуклеиновых кислот

Нарушения пуринового обмена проявляются гиперурикемией (повышением содержания мочевой кислоты в крови) и подагрой (результат крайне выраженного гиперурикемического синдрома). Подагру и гиперурикемию подразделяют на метаболическую и почечную.

Вопросы и задачи для повторения

Общие представления об обмене белков

1. Роль гормонов и нервной системы в регуляции белкового обмена в организме.

Нарушения обмена белков первичного происхождения

1. Причины первичного (экзогенного) нарушения белкового обмена.
2. Основные (типовые) проявления избыточного поступления белка с пищей.
3. Специфические проявления избытка в диете отдельных аминокислот (триптофана, метионина, фенилаланина, гистидина).
4. Причины белковой недостаточности.
5. Виды голодания.
6. Периоды полного голодания: изменения обмена веществ, эндокринной регуляции и функций систем организма в различные периоды полного голодания.
7. Общие (неспецифические) и специфические проявления недостатка незаменимых аминокислот.

Нарушения обмена белков вторичного происхождения

1. Причины вторичного (эндогенного) нарушения белкового обмена.
2. Типовые проявления нарушения расщепления и всасывания белков в ЖКТ.
3. Синдромы, которыми проявляются нарушения трансмембранного транспорта аминокислот.
4. Причины нарушения биосинтеза белка.
5. Типовые нарушения протеинограммы плазмы крови, причины их развития.
6. Причины и проявления нарушений конечного этапа белкового обмена.

Нарушение обмена нуклеиновых кислот

1. Типовые нарушения обмена нуклеиновых кислот.
2. Подагра: причины, патогенез, проявления.

Задача 1

У беременной М., 29 лет, на почве токсикоза беременности развилась острая дистрофия печени, которая привела к недостаточности ее функции. Больная возбуждена, бредит, наблюдаются судорожные подергивания мышц. Кожа и слизистые оболочки желтушны. Пульс — 96 уд./мин, артериальное давление — 100/70 мм рт. ст. В крови и моче резко увеличено содержание аминокислот и аммиака и уменьшено содержание мочевины. Специальные исследования выявили наличие в крови большого количества биогенных аминов (гистамина, тирамина, серотонина).

1. Какие данные указывают на нарушение межуточного обмена белков?
2. Каковы возможные причины и механизмы этих расстройств?
3. Имеются ли у больной нарушения конечного этапа белкового обмена?
4. Обоснуйте свое заключение. Чем обусловлено возбуждение больной?

Задача 2

Больная З., 62 года, обратилась с жалобами на корешковые боли в поясничнокрестцовой области, головные боли, боли в грудине, общую слабость. В течение 3 лет наблюдаются протеинурия, гипертензия.

Общий анализ крови: содержание HGB — 102 г/л, эритроциты — $3{,}7\times10^{12}$/л, цветовой показатель — 0,85, лейкоциты — $4{,}0\times10^{9}$/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 45 мм/ч.

Биохимический анализ крови: мочевина — 80 ммоль/л, креатинин — 320 мкмоль/л, содержание белка — 100 г/л, альбумины — 35 г/л, глобулины — 65 г/л, γ-глобулины — 35%.

Общий анализ мочи: относительная плотность — 1,015; белок — 1,2 г/л; лейкоциты — 4–6 в поле зрения, положительная реакция на белки Бенс-Джонса.

На рентгенограмме округлые очаги деструкции в костях таза и черепа.

1. Какие синдромы выявлены у больной при исследовании крови?
2. Как расценить изменения белкового профиля сыворотки крови?
3. Какие патофизиологические состояния могли стать причиной выявленных изменений?
4. Какие дополнительные исследования необходимо провести?
5. Какое осложнение сопровождает это заболевание?
6. Объясните механизмы симптомов и сдвигов в лабораторных анализах.

Патофизиология углеводного обмена

19

19.1. Общий патогенез нарушений углеводного обмена 435
19.1.1. Нарушение переваривания и всасывания углеводов в пищеварительном тракте 436
19.1.2. Нарушение синтеза и расщепления гликогена. Гликогенозы 437
19.1.3. Нарушения межуточного обмена углеводов в тканях 439
19.2. Нарушение процессов регуляции углеводного обмена 440
19.2.1. Гипогликемия, гипогликемическая кома 445
19.2.2. Гипергликемия 447
19.3. Сахарный диабет 447
19.3.1. Современное определение и классификация форм сахарного диабета 447
19.3.2. Патогенез инсулиновой недостаточности при СД1 448
19.3.3. Патогенез инсулиновой недостаточности при СД2 451
19.3.4. Характер обменных нарушений при сахарном диабете 454
19.3.5. Патогенез острых (диабетические комы) и хронических (поздних) осложнений сахарного диабета 458
19.3.6. Диагностика сахарного диабета 463
19.3.7. Общие принципы терапии сахарного диабета 464
Вопросы и задачи для повторения 465

19.1. ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Углеводы в составе тела человека присутствуют в значительно меньшем количестве (не более 2% от сухой массы тела), чем белки и липиды. В организме углеводы выполняют разнообразные функции, важнейшими из которых являются энергетическая (главный источник энергии для клеток) и структурная (обязательный компонент большинства внутриклеточных структур). Кроме того, углеводы используются для синтеза нуклеиновых кислот (рибоза, дезоксирибоза), а также образуют соединения с белком (гликопротеиды, протеогликаны), липидами (гликолипиды) и другими веществами (гетеромоносахариды), являясь компонентами многих ферментов и регуляторных систем, обеспечивающих многочисленные специфические функции.

Химически углеводы представляют собой альдегиды и кетоны многоатомных спиртов. Моносахариды соединяются посредством гликозидной связи, образуя дисахариды, олигосахариды (от 3 до 6 моносахаридных остатков) и полисахариды (гликоген, крахмал). В организме наиболее распространены пентозы (входят в состав нуклеиновых кислот и многих коферментов, в частности НАДФ) и гексозы (глюкоза, фруктоза, галактоза). Для энергетического обмена наибольшую значимость имеет глюкоза. Во-первых, она является единственным источником энергии для ЦНС, в которой нет энергетических запасов, и ЦНС не использует другие источники энергии, например белки и жиры (за исключением кетоновых тел

в условиях голодания). Во-вторых, организм создает резерв глюкозы в виде гликогена, который быстро расщепляется и поставляет глюкозу в кровь. В-третьих, для полного окисления 1 молекулы глюкозы (до CO_2 и H_2O, легко удаляемых из организма) требуется меньше кислорода, чем для окисления жирной кислоты, а выход макроэргов значительный: 38 молекул АТФ.

В обмене углеводов принято выделять следующие этапы:

1. Переваривание полисахаридов и дисахаридов пищи до моносахаров и всасывание их в ЖКТ.
2. Межуточный метаболизм глюкозы.
   - *В печени*: образование и отложение гликогена из моносахаридов и продуктов их расщепления (молочной и пировиноградной кислот); расщепление гликогена до глюкозы — процесс гликогенолиза; поступление глюкозы из печени в общий круг кровообращения; образование глюкозы из продуктов расщепления жира (глицерин) и белка (аминокислоты) — процесс глюконеогенеза.
   - *В почках:* глюконеогенез, поступление глюкозы в кровь, особенно после еды. Кроме того, почки выделяют через клубочки в первичную мочу всю глюкозу, притекающую с капиллярной кровью, и полностью реабсорбируют ее в канальцах в норме.
3. Использование глюкозы тканями. Образование гликогена из глюкозы и продуктов ее расщепления; распад глюкозы до воды и углекислого газа (в цикле Кребса) или до пировиноградной и молочной кислот, пентозофосфатный путь окисления глюкозы.

В патологии встречаются нарушения всех этапов углеводного обмена:

1) *переваривания и всасывания углеводов в ЖКТ;*
2) *межуточного обмена углеводов в печени — процессы синтеза и расщепления гликогена;*
3) *межуточного обмена углеводов и их утилизации в тканях.*

19.1.1. Нарушение переваривания и всасывания углеводов в пищеварительном тракте

Пищевые гликоген и крахмал составляют 60% поступающих углеводов. Остальная доля потребляемых углеводов приходится на природные дисахариды (сахароза, мальтоза, лактоза) и в меньшей степени на моносахариды (глюкоза, фруктоза,). В процессе последовательного ферментативного расщепления полисахариды (крахмал, гликоген) и дисахариды распадаются в двенадцатиперстной кишке до стадии моносахаров (глюкозы, фруктозы, галактозы).

Последовательное расщепление углеводов происходит под влиянием специфического фермента *амилазы* или *диастазы* поджелудочной железы.

Различные причины наследственного или приобретенного характера могут нарушать расщепление углеводов и всасывание глюкозы. Следствием этого со стороны ЖКТ являются метеоризм и осмотическая диарея, а со стороны крови, особенно натощак, — *гипогликемия*. В этих условиях глюконеогенез предохраняет организм от слишком сильного падения уровня глюкозы в крови. Более подробно

этот вид нарушения углеводного обмена рассматривается в разделе клиническая патофизиология.

19.1.2. Нарушение синтеза и расщепления гликогена. Гликогенозы

Глюкоза, поступающая из крови в ткани, фосфорилируется в гексокиназной реакции, превращаясь в глюкозо-6-фосфат. Из глюкозо-6-фосфата в результате сочетанного действия гликогенсинтетазы и «ветвящего» фермента синтезируется гликоген — полимер, в молекуле которого может содержаться до миллиона моносахаридов. При этом происходит своего рода кристаллизация гликогена, в результате чего он не обладает осмотическим эффектом и пригоден для хранения глюкозы в клетке.

Гликоген содержится в клетках всех тканей. Больше всего его в печени и мышцах, тогда как в клетках нервной системы он присутствует в минимальных количествах. Скорость распада гликогена определяется потребностями организма. В обычных условиях распад гликогена обеспечивает суточное поступление в кровоток 1,9–2,1 мг глюкозы на каждый килограмм массы тела. Главными поставщиками образующейся из гликогена глюкозы являются печень и в меньшей степени из-за их незначительной массы, почки, так как их клетки, в отличие от мышечных, способны гидролизовать глюкозо-6-фосфат до свободной глюкозы.

Усиление распада гликогена (гликогенолиз) обычно связано с повышением энергозатрат организма (например, усиленная мышечная работа, сильное эмоциональное возбуждение, боль, охлаждение и др.).

В мышцах интенсивный гликогенолиз происходит при выраженной физической нагрузке в результате возбуждения ЦНС, а также под действием гормонов. Часть глюкозы метаболизируется до CO_2 и H_2O с образованием максимального количества АТФ, а часть — до молочной кислоты, которая поступает в кровь, в печень и может там ресинтезироваться в глюкозу.

В печени гликогенолиз активируется в ответ на снижение сывороточной концентрации глюкозы или как компонент стрессовой реакции. Основными гормонами, активирующими гликогенолиз, являются глюкагон и адреналин, активирующие киназу фосфорилазы b. В меньшей степени активации гликогенолиза способствуют состояния, сопровождающиеся гиперпродукцией СТГ, паратгормона и гормонов щитовидной железы. Активация симпатической нервной системы через передачу нервных импульсов к эффекторным органам также способствует гликогенолизу. Следствием активации гликогенолиза является нарастание уровня глюкозы в крови.

Ослабление синтеза гликогена отмечается при гипоксии, так как при ней нарушается образование АТФ, необходимое для образования гликогена. Поскольку основным местом синтеза и накопления гликогена является печень, то тяжелые поражения печени приводят к угнетению ее гликогенобразовательной функции и выраженному уменьшению общих запасов гликогена.

Недостаточное содержание гликогена в печени препятствует устранению гипогликемии при недостаточном поступлении глюкозы с пищей (голодание, патология ЖКТ) или при ее активном расходовании (мышечные нагрузки, стресс).

Табл. 19.1. Наиболее распространенные формы гликогенозов

Тип гликогеноза	Название	Изменение структуры гликогена	Дефект фермента
I (печеночный)	Болезнь Гирке	Нет	Глюкозо-6-фосфатаза
II (смешанный)	Болезнь Помпе	Нет	Лизосомальная α-глюкозидаза
III (печеночный)	Болезнь Форбса	Да	Амило-(1 → 6)-глюкозидаза
IV (печеночный)	Болезнь Андерсена	Да	«Ветвящий» фермент
V (мышечный)	Болезнь Мак-Ардля	Нет	Фосфорилаза мышц
VI (печеночный)	Болезнь Херса	Нет	Фосфорилаза печени

В условиях дефицита экзогенно поступающей глюкозы и уменьшения ее эндогенных запасов, депонированных в виде гликогена, энергетический обмен начинает обеспечиваться за счет белков и жиров. Это сопровождается потерей пластического материала, а также накоплением кетоновых тел, способных вызывать метаболический ацидоз и интоксикацию.

Избыточное накопление гликогена за счет ослабления его утилизации наблюдается при гликогенозах.

Гликогенозы — группа редких наследственных заболеваний, при которых из-за дефектов отдельных ферментов либо тормозится распад гликогена, имеющего нормальное строение, либо образуется гликоген с измененной структурой, препятствующей в последующем его расщеплению, с избыточным его накоплением преимущественно в печени и скелетных мышцах.

В том и другом случае в органах депонируется избыточный запас гликогена. При этом на фоне значительных резервов эндогенной глюкозы, депонированной в гликогене, из-за невозможности его использования у больных развивается выраженная гипогликемия. В настоящее время классификации гликогенозов по номерам (12) предпочитают классификацию по их патогенетическим особенностям (*табл. 19.1*).

Выделяют печеночные, мышечные и смешанные формы гликогенозов.

Проявления гликогенозов

Клинические:

- отложения гликогена в разных тканях и органах (печень, почки, скелетная мускулатура, миокард) с нарушением их функций;
- мышечная слабость;
- отставание в развитии.

Лабораторные:

- гипогликемия, повышенная чувствительность к инсулину;
- тенденция к лактат- и кетоацидозу;
- при пробе с глюкагоном или адреналином отмечается не гипергликемия (нормальная реакция за счет активации гликогенолиза), а повышение в крови лактата и пирувата.

В качестве примера можно привести один из наиболее часто встречающихся гликогенозов.

Гликогеноз I (*печеночного*) *типа* (болезнь Гирке) возникает при врожденном дефиците в печени и почках фермента глюкозо-6-фосфатазы. Данный фермент отщепляет свободную глюкозу от глюкозо-6-фосфата, что делает возможным ее трансмембранный переход из клеток печени и почек в кровь. При недостаточности глюкозо-6-фосфатазы в клетках печени и почек накапливается гликоген, имеющий нормальную структуру. Развивается гипогликемия, повышается чувствительность к инсулину. Увеличивается содержание кетоновых тел, что является следствием активации жирового обмена и окисления липидов при гипогликемии. Развиваются метаболический лактат- и кетоацидоз.

Патологические симптомы появляются уже на первом году жизни ребенка: печень и почки увеличены в размерах, наблюдается задержка роста, в результате гипогликемии могут возникать судороги. Больные дети, как правило, рано умирают от интеркуррентных (дополнительно развивающихся) заболеваний и ацидотической комы. Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Нарушение глюконеогенеза наблюдаются при некоторых эндокринных заболеваниях, при голодании и приводят к патологии углеводного обмена (*более подробно см. патогенез сахарного диабета*).

19.1.3. Нарушения межуточного обмена углеводов в тканях

Межуточный обмен углеводов — это процессы их превращений с момента поступления в клетку до образования конечных продуктов.

Межуточный обмен углеводов тесно связан с белковым и липидным обменами и направлен как на создание условий для поддержания адекватного энергетического обмена, так и на образование целого ряда необходимых организму соединений.

К последним можно отнести пентозофосфаты (используются для синтеза нуклеотидов и НАДФН), а также многочисленные гетерополисахариды, выполняющие в организме функции нейромедиаторов (ацетилхолин), антиоксидантов (глютатион), биологически активных веществ (гепарин и другие протеогликаны), секреторных компонентов (мукополисахариды) и др.

В качестве примеров проявлений нарушений промежуточного обмена углеводов можно назвать следующие процессы и состояния:

- усиление гликолиза в условиях гипоксии;
- угнетение образования ацетил-КоА;
- дефекты пентозофосфатного пути утилизации углеводов.

При гипоксических состояниях (на фоне общей недостаточности кровообращения, дыхания, при тяжелых анемиях и др.) за счет преобладания анаэробного дыхания над аэробным происходит избыточное накопление молочной и пировиноградной кислот, что ведет к развитию тканевого ацидоза. Кроме того, избыточ-

ная мобилизация гликогена как источника глюкозы в условиях ее малоэффективной анаэробной утилизации быстро истощает запасы гликогена.

Блокирование образования ацетил-КоА приводит к нарушению взаимопревращений углеводов, жиров и белков, поскольку подобные взаимопревращения должны проходить через промежуточный этап ацетил-КоА. Гипоксия, интоксикация мышьяком, некоторые гиповитаминозы (например, недостаток витамина B_1 — тиамина) повреждают пируватдегидрогеназную систему и уменьшают синтез ацетил-КоА. Это отражается на множестве клеток, тканей и органов — от эритроцитов до ЦНС.

Нарушения пентозного цикла окисления глюкозы могут быть *приобретенными* (при дефиците витамина B_1, когда нарушается образование рибозы) или *врожденными*. Среди врожденных дефектов пентозофосфатного шунта наиболее распространены дефицит или аномалии глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. При этом не обеспечивается необходимое восстановление глутатиона, являющегося важнейшим фактором антиоксидантной защиты. В мембране эритроцитов дефицит глютатиона сопровождается активацией перекисного окисления липидов, что влечет за собой повышение проницаемости мембран и гемолиз (возникает гемолитическая анемия, относящаяся к наследственным ферментопатиям).

19.2. НАРУШЕНИЕ ПРОЦЕССОВ РЕГУЛЯЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Для обеспечения нормального энергетического обмена глюкоза должна постоянно поставляться в адекватных количествах во все ткани организма, что обеспечивается постоянным наличием глюкозы в крови.

Содержание глюкозы натощак в цельной крови — 3,3–5,5 ммоль/л. Колебания уровня глюкозы, не связанные с органической патологий, незначительны (в пределах ±30% от верхней и нижней границ указанного интервала) и кратковременны. Они обусловливаются приемом пищи (*постпрандиальная гипергликемия*), физическими и эмоциональными нагрузками (*стрессовая гипергликемия*), относительно непродолжительным голоданием (*гипогликемия натощак*).

Стабилизация уровня глюкозы в крови достигается адекватной регуляцией углеводного обмена, в которой участвуют ЦНС, поджелудочная железа, печень, надпочечники, кишечник, почки и ткани, являющиеся основными потребителями глюкозы (мышечная, жировая).

Пограничная концентрация глюкозы, при которой ее продукция в печени равна потреблению периферическими тканями, составляет 5,5–5,8 ммоль/л. Если уровень меньше этого, печень поставляет глюкозу в кровь (активируется гликогенолиз). При большем уровне гликемии, наоборот, доминирует синтез гликогена в печени и мышцах.

Важно знать

Нарушение механизмов, контролирующих обмен глюкозы на любом из этапов углеводного обмена, проявляется в виде отклонений ее концентрации в крови: гипо- или гипергликемией.

Механизмы регуляции углеводного обмена

Выделяют несколько механизмов регуляции углеводного обмена.

Нервная регуляция. Возбуждение *симпатических* нервных волокон, помимо импульсации к печеночным клеткам, приводит к повышению в крови катехоламинов, стимулирующих гликогенолиз и, тем самым, увеличивающих уровень глюкозы в крови. Раздражение *парасимпатических* волокон сопровождается активацией синтеза инсулина, что усиливает поступление глюкозы в инсулинзависимые (*см. ниже*) ткани и снижает гликемию.

Гормональная регуляция. На уровень глюкозы влияет широкий спектр гормонов, при этом только один гормон обладает гипогликемическим эффектом — инсулин. Он представляет собой полипептид, состоящий из 51 аминокислоты, которые расположены в двух цепях. Образуется инсулин в виде более крупной, физиологически неактивной молекулы — проинсулина — только в секреторных гранулах β-клеток островков Лангерганса в поджелудочной железе. Активации β-клеток приводит к частичному протеолизу молекул проинсулина с образованием инсулина и С-пептида (связывающего пептида — *connecting peptide*).

Базальная концентрация инсулина, определяемая радиоиммунологически, составляет 6–25 мкМЕ/мл (36–150 пмоль/л) (*табл. 19.2*). После пероральной нагрузки глюкозой уровень его через 1 ч повышается в 5–10 раз по сравнению с исходным.

У здоровых людей наблюдаются две фазы секреции инсулина — ранний пик (через 3–10 мин после углеводной нагрузки) и поздний пик (через 20 мин).

При приеме глюкозы происходит быстрое выделение готового инсулина из гранул β-клеток, после чего начинается выделение секретирующегося *de novo* инсулина, которое продолжается в течение всего периода стимуляции глюкозой. Таким образом постпрандиальное повышение в крови глюкозы сопровождается нарастанием уровня инсулина, который в течение нескольких часов (в зависимости от количества потребленной пищи) обеспечивает снижение концентрации глюкозы до нормы. В этот период происходит в основном пополнение запасов гликогена в печени, на 82% снижается глюконеогенез в печени. Синтезированные молекулы глюкозы не поступают в кровь, а используются для образования гликогена. В то же время скорость глюконеогенеза в почках увеличивается в 2 раза, обеспечивая около 60% общей эндогенной продукции глюкозы в постпрандиальный период. Причем при физиологическом или патологическом уменьшении высвобож-

Табл. 19.2. Концентрация инсулина в сыворотке крови здоровых лиц

Период определения инсулина в крови	Инсулин (концентрация в крови)
12-часовое воздержание от еды (определение утром натощак)	6–25 мкМЕ/мл (36–150 пмоль/л)
Продолжительное голодание со снижением глюкозы ниже 3,3 ммоль/л	< 6 мкМЕ/мл (< 36 пмоль/л)
Максимальное значение после стимуляции глюкозой или глюкагоном	> 200 мкМЕ/мл (> 1200 пмоль/л)

дения глюкозы почками или печенью компенсаторно увеличивается продукция другим органом.

Секрецию инсулина стимулируют:

- глюкоза (гипергликемия);
- аминокислоты (наиболее активно — аргинин и лизин);
- раздражение вагуса;
- гормоны — глюкагон и полипептидные гормоны кишечника — инкретины (глюкозозависимый инсулинотропный полипептид — ГИП, ранее известный как желудочный ингибиторный полипептид, глюкагоноподобный пептид — ГПП).

Также стимуляторами являются некоторые сульфаниламидные препараты и β-адреностимуляторы.

Секрецию инсулина подавляют:

- гипогликемия;
- α-адреностимуляция;
- никотиновая кислота;
- фенотиазины.

Важнейший эффект инсулина — обеспечение трансмембранного переноса глюкозы в клетки *инсулинзависимых тканей*, к которым относят мышечную и жировую ткань. Природа снабдила различные ткани специальными переносчиками для глюкозы. Головной мозг, периферические нервы, эритроциты, стенки сосудов, печень, почки, кишечник имеют такие переносчики на мембранах, и поступление в них глюкозы определяется ее уровнем в крови или просвете кишки (для кишечника). Они — *инсулинонезависимые ткани*. В случае же с мышечной и жировой тканями, являющимися опасными конкурентами для ЦНС в отношении глюкозы, переносчики для глюкозы находятся примембранно внутри клеток. Учитывая большой объем мышечной и жировой ткани в организме, способность их тратить глюкозу для сокращений (мышцы) или создания запасов (гликоген — в мышцах, триглицериды — в жировой ткани), доступность глюкозы для этих тканей могла бы быстро привести к гипогликемии и смерти мозга. Однако на поверхности их клеточных мембран очень мало переносчиков для глюкозы.

После приема пищи и нарастания уровня глюкозы в крови начинает выделяться инсулин. На клетках имеется рецептор инсулина, состоящий из двух внеклеточных α-субъединиц, связывающих молекулу инсулина, и двух трансмембранных β-субъединиц, обладающих тирозинкиназной активностью. Активированный рецептор стимулирует фосфорилирование цитоплазматических субстратов инсулинового рецептора, после чего они связываются нековалентно с ферментом фосфатидилинозитол-3-киназой (ФИ-3К) и увеличивают его активность в 20–50 раз. ФИ-3К — один из основных медиаторов биологического действия инсулина. Через его активацию стимулируется трансмембранный перенос глюкозы, биосинтез белка, синтез гликогена и липидов, рост тканей и экспрессия генов. Для мышечных и жировых клеток это означает, что находящиеся примембранно пере-

носчики для глюкозы (тип ГлюТ-4) быстро экспрессируются на поверхности клеток и, таким образом, обеспечивают перенос глюкозы в клетки.

Вне приема пищи при нормальной концентрации глюкозы в крови инсулин не выделяется и глюкоза не может в существенном количестве попасть в мышечную и жировую ткани. Вот почему они называются *инсулинозависимыми.* В какой-то степени *инсулинозависимой* может считаться и печень. Ее мембрана проницаема для глюкозы, но останется там глюкоза или нет, зависит от инсулина. Он активирует ферменты синтеза гликогена (соответственно уменьшается распад гликогена) и угнетает синтез ключевых ферментов глюконеогенеза — фосфоенолпируваткарбоксикиназы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы.

Напомним, что инсулин является индуктором синтеза ключевых ферментов гликолиза и, таким образом, стимулирует использование глюкозы клетками. Следовательно, инсулин «выгоняет» глюкозу из крови (в инсулинозависимые ткани и гликоген), являясь единственным *гипогликемическим гормоном.*

Помимо собственно регуляции трансмембранной транспортировки глюкозы, инсулин оказывает заметное влияние на обменные процессы во всех тканях. Это достигается за счет следующих биологических эффектов инсулина: гиперполяризации мембран некоторых клеток, выхода из них H^+, поглощения K^+, изменения активности различных ферментов, приводящих к преобладанию в клетке анаболических процессов, поглощения аминокислот и, наконец, стимуляции митоза и пролиферации клеток.

Перечень метаболических эффектов инсулина, а также других гормонов, контролирующих гомеостаз глюкозы, представлен в *табл. 19.3*.

Как видно из *табл. 19.3*, *контринсулярным действием*, обусловливающим повышение уровня глюкозы в крови, обладают глюкагон, адреналин, глюкокортикоиды, СТГ, тиреоидные гормоны. Это *гипергликемические гормоны.* Эффекты инсулина и контринсулярных гормонов в норме контролируют достаточно стабильный уровень глюкозы в крови. При низкой концентрации инсулина, в частности при голодании, гипергликемические эффекты контринсулярных гормонов усиливаются.

Регулирующая роль почек. В клубочках почек глюкоза плазмы активно фильтруется, а затем в проксимальных канальцах полностью реабсорбируется с помощью натрий-глюкозных ко-транспортеров (SGLT1 и 2) и затраченной энергии, в результате чего в составе вторичной (окончательной) мочи глюкоза отсутствует. При повышенной плазменной концентрации глюкозы, превышающей ее *почечный порог* (около 9 ммоль/л), транспортные системы канальцев не могут полностью реабсорбировать глюкозу в возросшей концентрации из первичной мочи, развивается глюкозурия. Разница между осмотическими давлениями в мозговом веществе почек и собирательной трубке уменьшается; следовательно, уменьшается и реабсорбция и концентрация конечной мочи. Помимо глюкозурии, возникает *полиурия*.

Почки инактивируют 30–40% молекул инсулина при помощи канальцевых инсулиновой протеазы и глутатионинсулинтрансгидрогеназы (последняя обнару-

Табл. 19.3. Гормоны, контролирующие гомеостаз глюкозы

Гормон		Физиологический эффект
Инсулин		*Увеличивает:* • активность глюкокиназы печени, способствующей накоплению гликогена; • поступление глюкозы в мышечную и жировую ткань, где способствует превращению глюкозы в гликоген (мышцы), жирные кислоты и триглицериды (жировая ткань); • синтез белков; • аэробное окисление глюкозы. *Снижает:* • глюконеогенез, гликогенолиз, кетогенез в печени; • липолиз в жировой ткани; • катаболизм белка
Контринсулярные гормоны	Глюкагон	*Увеличивает:* • гликогенолиз, глюконеогенез, кетогенез в печени; • липолиз в жировой ткани
	Адреналин	*Увеличивает:* • гликогенолиз в печени и мышцах; • липолиз в жировой ткани; • секрецию глюкагона
	СТГ	*Увеличивает:* • гликогенолиз в печени (через активацию образования глюкагона); • липолиз в жировой ткани (через повышение чувствительности адипоцитов к адреналину и тиреоидным гормонам); • активность инсулиназы печени, разрушающей инсулин; • контринсулярное действие глюкокортикоидов
	Глюкокортикоиды	*Увеличивают:* • глюконеогенез в печени; • липолитические эффекты адреналина и СТГ в жировой ткани. *Снижают:* поступление глюкозы в мышцы, блокируя эффекты инсулина на уровне мембранных ферментов-переносчиков
	Тиреоидные гормоны	*Увеличивают:* • гликогенолиз в печени и мышцах; • активность гексокиназы в кишечнике, обусловливающей усиление всасывания глюкозы в кровь; • активность инсулиназы печени, разрушающей инсулин

жена также в печени, сердце и поджелудочной железе). Нарушение функции почек увеличивает период полураспада инсулина.

Редко встречается глюкозурия, вообще не связанная с уровнем глюкозы в крови, так называемая *почечная глюкозурия*. Она наблюдается при врожденном отсутствии ферментов гексокиназы и фосфатазы в почечных канальцах или при отравлении канальцевых ферментов-переносчиков глюкозы веществами типа флоридзина (почечный сахарный диабет), а также при грубых повреждениях эпителия канальцев при заболеваниях почек или некоторых отравлениях, например, лизолом или ртутными препаратами.

При почечной глюкозурии содержание глюкозы в крови в большинстве случаев остается нормальным или (очень редко) сопровождается гипогликемией.

19.2.1. Гипогликемия, гипогликемическая кома

Гипогликемия — состояние, при котором концентрация глюкозы в крови составляет менее 2,75 ммоль/л.

Содержание глюкозы в крови в интервале 2,75–3,3 моль/л является пониженным, но при таких показателях клинические симптомы гипогликемии могут отсутствовать (асимптоматическая гипогликемия) или иметь минимальную выраженность.

Причины гипогликемии. Гипогликемии подразделяют на физиологические и патологические.

Физиологическая гипогликемия наблюдается у здорового голодного человека. Она проходит после приема пищи.

Патологическая гипогликемия может быть связана с внутренними причинными факторами или инициироваться экзогенно (лекарствами или алкоголем). Чаще всего такая гипогликемия выявляется натощак, вне приема пищи.

Гипогликемию натощак вызывают следующие заболевания и причины:

- тяжелые поражения печени и почек;
- эндокринопатии, вызывающие недостаточную продукцию контринсулярных гормонов (недостаточность гормонов коры надпочечников, СТГ, гипотиреоз) или избыточную продукцию инсулина (инсулинома);
- прием экзогенного инсулина и сахароснижающих препаратов (в особенности производных сульфонилмочевины);
- кахексия с истощением мышечной и жировой ткани;
- мезенхимальные опухоли (такие опухоли особенно активно потребляют глюкозу и, кроме того, часто вызывают метастатическую деструкцию желез-продуцентов контринсулярных гормонов, например, надпочечников);
- продолжительная физическая работа без адекватного алиментарного восполнения энергозатрат;
- длительная лихорадка (особенно у истощенных больных);
- голодание (при нервной анорексии или из-за отсутствия аппетита при хронических заболеваниях, сопровождающихся ООФ).

Постпрандиальная гипогликемия у больных после операций на желудке. У пациентов с резекцией желудка и гастро-интестинальным анастомозом может возникать гипогликемия через 1,5–2 ч после приема пищи. Это связано со снижением резервуарной функции желудка, быстрым попаданием глюкозы в тонкий кишечник и выбросом нейропептидных гормонов, стимулирующих секрецию инсулина. Это состояние известно как «поздний демпинг-синдром».

Гипогликемия у новорожденных и грудных детей. Новорожденные более чувствительны к гипогликемии, чем взрослые, так как они имеют большее отношение «масса мозга/масса тела», а мозг потребляет относительно большее количество глюкозы, чем любая другая ткань. Кроме того, у новорожденных детей ограничен кетогенез, поэтому кетоновые тела не могут заменить глюкозу в качестве энергетических субстратов для нейронов. В связи с этими особенностями даже незначительно выраженная гипогликемия у новорожденных при увеличении ее продолжительно-

сти может сопровождаться повреждением клеток ЦНС с тяжелыми отдаленными последствиями (отставание в интеллектуальном развитии, нарушение зрения).

Транзиторная (преходящая) *гипогликемия новорожденных* может развиваться:

- у нормальных новорожденных, особенно, если их масса составляет менее 2,5 кг (развитию гипогликемии у недоношенных детей способствуют малые запасы гликогена и недостаточность ферментов ЖКТ, затрудняющая расщепление сахаров и всасывание глюкозы);
- у новорожденных от матерей, больных сахарным диабетом (у таких детей часто имеет место гиперплазия β-клеток, что увеличивает риск развития гипогликемии сразу после рождения).

С учетом быстроты развития и выраженности клинических признаков гипогликемии выделяют синдромы острой гипогликемии и хронической гипогликемии.

Клинические признаки острой гипогликемии:

1. Симптомы, связанные с нарушениями в ЦНС: от слабости, апатии, снижения работоспособности до нарушения зрения, психической заторможенности (оглушенность, затуманенное сознание), тошноты, рвоты, гемипарезов, судорог.
2. Симптомы, связанные с активацией вегетативной нервной системы:
   - *адренергические симптомы* (отражают компенсаторную реакцию симпатической системы на гипогликемию) — чувство голода, сердцебиение, тахикардия, тремор, атаксия, бледность, покалывание губ и пальцев;
   - *холинергические симптомы* (являются следствием дисбаланса в вегетативной нервной системе на фоне прогрессирующих нарушений в ЦНС) — потливость, тошнота, рвота.

Выраженность симптомов острой гипогликемии зависит от быстроты и степени падения уровня глюкозы. При падении глюкозы ниже 2,5 ммоль/л может возникнуть *гипогликемическая кома.*

Гипогликемическая кома — крайняя степень нарушений при острой гипогликемии, заключающаяся в потере сознания с нарушением регуляции жизненно важных функций дыхания и кровообращения на фоне глубокого угнетения ЦНС.

Причина гипогликемической комы — абсолютная недостаточность глюкозы для обеспечения энергетических процессов в нейронах ЦНС.

Признаки гипогликемической комы: острое начало, повышенная влажность кожных покровов, отсутствие признаков дегидратации, отсутствие запаха ацетона изо рта и дыхания Куссмауля. Окончательный диагноз гипогликемической комы может быть подтвержден только лабораторно при определении глюкозы крови.

Клинические признаки хронической гипогликемии проявляются при умеренно выраженных гипогликемических состояниях, регулярно повторяющихся на протяжении относительно длительного периода. К таким признакам можно отнести: *изменения личности, потерю памяти, психоз, деменцию; у детей — задержку развития, умственное отставание.*

19.2.2. Гипергликемия

Гипергликемия — повышение концентрации глюкозы в крови выше 5,5 ммоль/л.

В зависимости от этиологических факторов различают следующие виды гипергликемий:

1. *Алиментарная* (*постпрандиальная, физиологическая*). Развивается после приема больших количеств легко усвояемых углеводов в составе различных пищевых продуктов.
2. *Стрессовая.* Обусловливается действиями катехоламинов и глюкокортикоидов (см. *табл. 19.3*), усиленно образующихся при активации симпатической и гипофизарно-надпочечниковой систем в условиях стресса.
3. *Гипергликемия при патологической гиперпродукции контринсулярных гормонов.* Причиной являются патологическая гиперфункция или опухоли эндокринных желез, образующих соответствующие контринсулярные гормоны (например, феохромоцитома, соматотропинома, кортикостерома и др.), которые оказывают на углеводный обмен эффекты, перечисленные в *табл. 19.3*.
4. *Гипергликемия при сахарном диабете.* Причиной гипергликемии при сахарном диабете является абсолютная и (или) относительная недостаточность инсулина.

19.3. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет известен человечеству с античных времен, а само название «диабет» введено в медицинскую практику Аретеусом Каппадокийским во II в. н.э. Оно происходит от греческого «*diabaio*», означающего «прохожу сквозь», имея ввиду обильное питье воды и полиурию. В XVII в. Томас Виллис внес в характеристику диабета еще одну важную деталь. Он определил, что моча больных имеет сладкий вкус, так как содержит сахар. После этого название заболевания было сформулировано окончательно и оно стало называться «сахарным диабетом».

19.3.1. Современное определение и классификация форм сахарного диабета

Сахарный диабет — это группа обменных (метаболических) заболеваний, характеризующихся развитием стойкой гипергликемии вследствие абсолютной или относительной недостаточности инсулина.

Недостаток инсулина и длительная гипергликемия обусловливают отклонения всех видов обменных процессов с развитием острых и хронических (поздних) специфических осложнений сахарного диабета.

При *абсолютной недостаточности инсулина* концентрация в крови этого гормона меньше нормы.

При *относительной недостаточности инсулина* его концентрация в крови может быть не только нормальной, но даже и повышенной, а ослабление эффектов

инсулина связывается с падением чувствительности к нему (развитием *инсулинорезистентности*) со стороны инсулинозависимых тканей.

В классификации сахарного диабета (Всемирной организации здравоохранения, 1999), представленной в *табл. 19.4*, выделены четыре основные формы:

1. *Диабет 1-го типа* (старое название — инсулинзависимый сахарный диабет, ИЗД), аутоиммунный и идиопатический.
2. *Диабет 2-го типа* (старое название — инсулиннезависимый сахарный диабет, ИНЗД).
3. *Симптоматический*, или *вторичный,* диабет.
4. *Гестационный* сахарный диабет.

В указанной классификации Всемирной организации здравоохранения *группы 1 и 2* (СД1 и СД2) рассматриваются как эссенциальный сахарный диабет, т.е. как заболевание с многообразными предрасполагающими факторами и с окончательно не установленной этиологией.

Группа 3 (симптоматический сахарный диабет) включает формы вторично развивающегося диабета, имеющие очевидную связь с определенными причинными факторами. Такими факторами могут стать эндокринопатии (болезнь и синдром Кушинга, акромегалия, феохромоцитома и др.), заболевания поджелудочной железы (панкреатиты), генетические дефекты структуры инсулина, инсулинорецепторов или β-клеточной функции, прием лекарственных препаратов (циклоспорин, тиазидные диуретики и др.), отдельные генетические синдромы (Дауна, Клайнфельтера, Шерешевского–Тернера и др.) и иные причины.

Группа 4 включает гестационный сахарный диабет, развивающийся во время беременности. Особенность гестационного сахарного диабета состоит в том, что он, как правило, проходит после родов. Тем не менее у части пациенток после родов заболевание либо сохраняется, либо временно регрессирует, но в течение ближайших лет вновь переходит в манифестную (клинически выраженную) форму.

В общей структуре больных сахарным диабетом доля пациентов с сахарным диабетом типа 1 (СД1) составляет 10–12%, с СД2 — 85–90%, с другими (вторичными) типами сахарного диабета — менее 1%. Гестационный сахарный диабет развивается в среднем у 2–4% беременных. У ⅔ из них он проявляется в виде СД2 (корригируется диетой, физическими упражнениями), у ⅓ — в виде СД1 (необходимо назначить инсулинотерапию).

Суммарно все формы сахарного диабета занимают 1-е место среди эндокринной патологии, 3-е место как причина смерти (после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний), которая может наступить из-за острых (кома) или поздних осложнений сахарного диабета.

19.3.2. Патогенез инсулиновой недостаточности при СД1

Ведущим звеном патогенеза СД1 является *деструкция β-клеток* поджелудочной железы и, как следствие, *абсолютная инсулиновая недостаточность*. Клинически явный (манифестный) диабет возникает при разрушении 85–90% β-клеток. По механизму запуска гибели островковых клеток СД1 разделяется на идиопатический и аутоиммунный, который встречается в 10 раз чаще, чем первый.

Табл. 19.4. Классификация сахарного диабета*

Диабет типа 1	• аутоиммунный иммуноопосредованный; • идиопатический
Диабет типа 2	• с высокой инсулинорезистентностью; • с преобладанием нарушений синтеза инсулина
Другие специфические типы сахарного диабета	*Генетические дефекты β-клеточной функции:* • юношеский MODY-диабет (в классификации 1999 г. выделялось 3 типа, в 2005 г. — 6 типов); • митохондриальная мутация ДНК; • другие генетические дефекты *β*-клеточной функции
	Генетические дефекты в действии инсулина (*опосредованные нарушением функции рецепторов*): • резистентность к инсулину типа А; • лепречаунизм; • синдром Рабсона–Менденхолла; • липоатрофический диабет; • другие варианты генетических аномалий инсулинорецепторов
	Болезни экзокринной части поджелудочной железы: • хронический и рецидивирующий панкреатит; • неоплазии; • панкреоэктомия; • кистозный фиброз; • фиброкалькулезная панкреатопатия; • гемохроматоз
	Эндокринопатии: • акромегалия; • синдром Кушинга; • глюкагонома; • феохромоцитома; • тиреотоксикоз; • соматостатинома ; • альдостерома и др.
	Диабет, индуцированный лекарствами и химикатами: вакор, циклоспорин, пентамидин, никотиновая кислота, диазоксид, *α*-адреномиметики, *β*-адреноблокаторы, тиазидные диуретики, дилантин, *α*-интерферон, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны
	Инфекции, вероятно участвующие в воспалительных процессах островка поджелужочной железы и последующей деструкции β-клеток: врожденная краснуха, эпидемический паротит, инфекции, обусловленные цитомегаловирусами, вирусами Коксаки и др.
	Необычные формы иммуноопосредованного диабета: синдром обездвиженности, аутоантитела к рецепторам инсулина
	Генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом: синдромы Дауна, Кляйнфельтера, Шерешевского–Тернера, Вольфрама, Лоренса–Муна–Бидля, Прадера–Вилли, атаксия Фридрейха, хорея Гентингтона, миотоническая дистрофия, порфирия
Гестационный сахарный диабет	Возникает во время беременности

* — Всемирная организация здравоохранения, 2017, на основе классификации 1999.

Аутоиммунный СД1. *Аутоиммунная форма СД1* ассоциируется с внутренними (генетическими) и внешними (провоцирующими) факторами, которые в комбинации друг с другом «запускают» иммунные реакции повреждения островкового аппарата.

Вероятность возникновения аутоиммунного СД1 обусловлена определенными типами и сочетаниями генов HLA-системы, расположенной на 6-й хромосоме (диабетогенные аллели из групп HLA-DP, -DQ, -DR), а также другими диабетогенными генами, которых сегодня насчитывается уже не менее 20 и которые располагаются как на разных хромосомах, так и в разных участках одной и той же хромосомы. Например, согласно последним данным, в наследование предрасположенности к аутоиммунному СД1, помимо генов HLA-системы (хромосома 6), вовлечены ген инсулина (хромосома 11); ген, кодирующий тяжелую цепь IgG (хромосома 14); ген *β*-цепи Т-клеточного рецептора (хромосома 7); гены факторов некроза опухолей и других цитокинов (полихромосомная мозаичная локализация).

Этиология аутоиммунного СД1 окончательно не установлена.

По современным представлениям, *патогенетический механизм* деструкции *β*-клеток при этой форме сахарного диабета можно представить как последовательность взаимодействия значительного количества внешних инициирующих факторов. У лиц, генетически предрасположенных к аутоиммунному СД1, активирование иммунокомпетентных клеток происходит на фоне повышенного образования различных цитокинов (ИЛ-1, фактора некроза опухолей, γ-интерферона и др.), провоспалительных простагландинов, NO и др., совокупное действие которых приводит к деструкции, апоптозу и уменьшению количества *β*-клеток и клинической картине диабета. Полагают, что среди триггеров (инициирующих агентов) наибольшую значимость для возникновения СД1 имеют вирусные инфекции, являющиеся причиной латентных иммунных процессов (врожденная краснуха, эпидемический паротит, аденовирусы, вирусы Коксаки), или тропные вирусы, вызывающие лизис *β*-клеток. В свою очередь, повреждающее действие вирусов проявляется в большей степени на фоне возможных предшествующих воздействий на мембрану *β*-клеток:

- различных химических веществ в субпороговых концентрациях (например, нитрозаминов);
- преходящих отклонений в клеточном метаболизме, спровоцированных различными экзогенными причинами (гипоксия, авитаминозы, недостаток микроэлементов, в частности Cu^{2+} и Zn^{2+} и др.);
- при неадекватной гормональной регуляции, в особенности в периодах полового созревания и адренархе (об этом косвенно свидетельствует возраст к началу заболевания СД1, который у большинства пациентов соответствует пубертату).

Инфильтрация островка лимфоцитами (Th_1, цитотоксическими Т-лимфоцитами [ЦТЛ] ЦТЛ-CD8), NK-клетками и макрофагами (*инсулит*) постоянно встречается на самых ранних этапах развития аутоиммунного СД1 и указывает на участие в патологических процессах клеточного звена иммунитета.

Аутоантитела (ААТ) к различным антигенам β-клеток обнаруживаются в сыворотке у большинства больных аутоиммунным СД1 на доклинической стадии и почти у всех пациентов на ранних стадиях клинического периода. Роль ААТ в патогенезе СД1 остается открытой. Одни исследователи полагают, что все типы этих ААТ появляются вторично в ответ на разрушение β-клеток, т.е. не принимают участия в индукции или поддержании цитотоксических реакций. Другие авторы не исключают возможности разрушения β-клеток комплементсвязывающими ААТ.

Тем не менее появление описываемых антител свидетельствует об идущем процессе разрушения β-клеток, причем независимо от наличия или отсутствия клинических признаков СД. Поэтому выявление антител к островковым клеткам позволяет диагностировать аутоиммунный СД1 уже на латентной стадии (в период поражения еще небольшого процента островковых клеток, не отражающегося на углеводном обмене).

В развитии СД1 можно выделить несколько периодов.

I — характеризуется наличием генетической предрасположенности. Возможно провоцирующее событие — инфекция или интоксикация, запускающая аутоиммунное разрушение β-клеток. Продолжается от 3–4 до 10–12 лет.

II — в этом периоде происходит аутоиммунное разрушение β-клеток: антиген (АГ) + антигенпрезентирующие клетки (АПК) → появление цитокинов (ЦК) ИЛ-1, ФНО-α, ИФН-γ → привлечение Th1 и ЦТЛ, макрофагов (МФ) (развитие инсулита), индуцирование синтеза iNO-синтазы в β-клетках → ↑NO в β-клетках, что прекращает в них синтез инсулина. Развивается гибель клеток по механизму апоптоза и некроза. Продукция инсулина оставшимися клетками еще достаточна.

III — период «скрытого диабета»: уровень глюкозы натощак еще нормальный, но сахарная кривая после нагрузки глюкозой становится патологической, что свидетельствует о произошедшем существенном уменьшении количества β-клеток.

IV — период «явного диабета»: разрушено около 90% β-клеток, гипергликемия натощак (нет гипогликемического действия инсулина и его угнетающего влияния на синтез глюкагона) и клинические симптомы сахарного диабета. Обычный возраст больных к этому времени — 20 лет.

V — терминальный диабет с клиникой осложнений.

19.3.3. Патогенез инсулиновой недостаточности при СД2

Эссенциальный СД2 является гетерогенным и полигенным заболеванием, в патогенезе которого участвуют несколько генетических факторов и факторы внешней среды.

Ведущим звеном патогенеза СД2 является *инсулинорезистентность* (ИР) (недостаточная чувствительность инсулинозависимых тканей к инсулину), сопровождающаяся *относительной инсулиновой недостаточностью* даже на фоне компенсаторной гиперинсулинемии.

В *табл. 19.5* представлена клинико-лабораторная характеристика СД2 в сопоставлении с СД1, что позволяет охарактеризовать различия между этими двумя формами сахарного диабета. Из приводимого в этой таблице материала можно видеть, что генетическая предрасположенность к СД2 играет большую роль, чем

Табл. 19.5. Основные признаки сахарного диабета типа 1 и 2 (СД1 и СД2)

Признак	СД1	СД2
Распространенность в популяции	0,2–0,5%	2–4%
Возраст возникновения заболевания	Дети, молодые люди	Старше 40 лет
Развитие симптомов	Острое	Постепенное (месяцы, годы)
Телосложение	Худые	Чаще ожирение
Инсулин в крови	Понижен	Нормален или повышен
Моча	Глюкозурия и часто ацетонурия	Глюкозурия
Склонность к кетоацидозу	Да	Нет
Антитела к островковым клеткам	Да	Нет
Наследственность	Поражено < 10% родственников 1-й линии, конкордантность среди близнецов — 30–50%	Поражено > 20% родственников 1-й линии, конкордантность среди близнецов 80–90%
Ассоциация с HLA	Да	Нет
Поздние осложнения	Преимущественно микроангиопатии	Преимущественно макроангиопатии

при СД1. Так, частота СД2 у родственников I степени родства составляет 20–40% (против 5–10% при СД1), а конкордантность по СД2 у однояйцовых близнецов достигает 80–90% (против 30–50% при СД1). Наследование СД2 полигенное, однако, в отличие от наследственной предрасположенности к СД1, оно не имеет связи с генетическими аномалиями в системе HLA.

Сегодня предлагаются разные объяснения связи определенных особенностей генотипа с риском СД2.

Согласно наиболее распространенному взгляду, существуют генетические мутационные дефекты, обусловливающие возрастание риска СД2 подобно тому, как это наблюдается при СД1, с той разницей, что для СД2 число таких генов-кандидатов является значительно большим. На сегодняшний день выявлено уже более 30 генов, контролирующих функции β-клеток и тканевых инсулинорецепторов, участвующих, вероятно, в предрасположенности к СД2. При этом высказывается предположение, что гены, увеличивающие риск заболевания СД2, осуществляют свое влияние в кооперации не только друг с другом, но и с генами, вовлеченными в патогенез ожирения. Имеются также данные о значимости в патогенезе СД2 не только мутационных изменений генов, кодирующих процессы именно инсулинозависимой регуляции углеводного обмена, но и аномалий в генах, определяющих функции гликогенсинтетазы, адренорецепторов и рецептора глюкагона.

Существует также гипотеза, что генетическая составляющая в этиологии СД2 обусловливается не мутациями, а изменениями уровня экспрессии генов, кодирующих секрецию инсулина, его взаимодействие с инсулинорецепторами тканей-

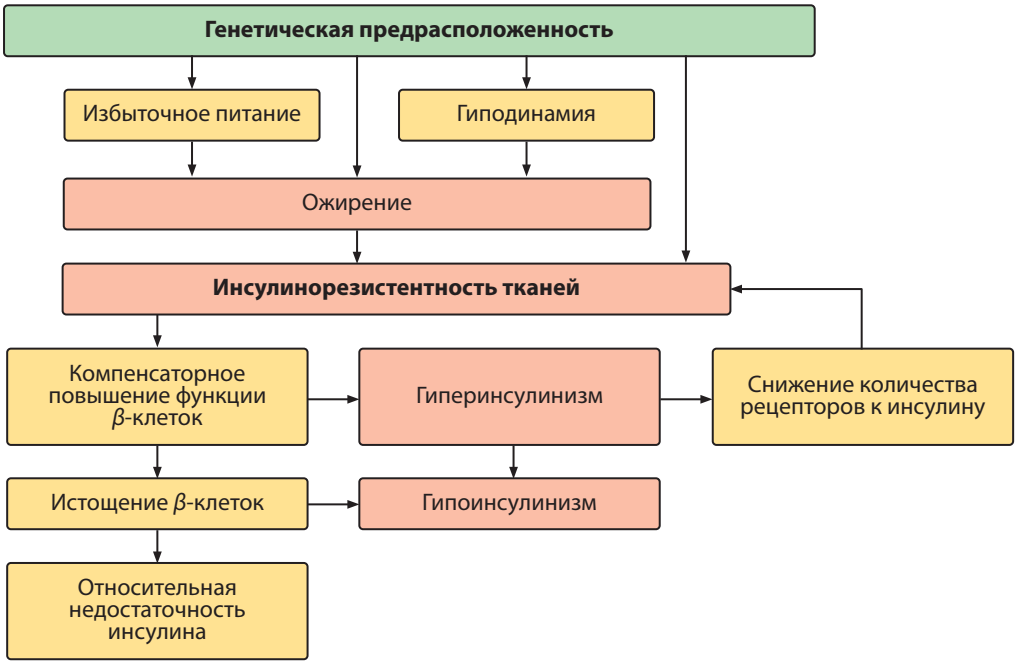


Рис. 19.1. Патогенез сахарного диабета типа 2

мишеней, а также процессы, определяющие функциональное состояние инсулиновых рецепторов в инсулинозависимых тканях (*рис. 19.1*).

Каковой бы ни была природа наследственной предрасположенности к СД2, для его возникновения требуется и воздействие негенетических провоцирующих факторов. К таковым относят, прежде всего, ожирение, а также пожилой возраст, гиподинамию, беременность, стрессы. Предполагается, что инсулинорезистентность обусловливается либо уменьшением числа рецепторов инсулина не во всех, а в определенных тканях-мишенях (мышцы, жировая ткань, печень), либо нарушениями пострецепторных взаимодействий (интернализации гормон-рецепторного комплекса, аутофосфорилирования β-субъединицы рецептора или фосфорилирования других белковых субстратов внутриклеточных передающих сигнальных систем) в инсулинозависимых тканях.

Активно изучается роль жировой ткани в развитии инсулинорезистентности. Известно, что висцеральный жир обладает большой липолитической активностью. Хроническое повышение СЖК приводит к подавлению глюкозостимулированной секреции инсулина, потере чувствительности β-клеток и последующему их апоптозу, а также развитию инсулинорезистентности в печени и мышцах. Нарушение выработки гормонов и биологически активных пептидов, вырабатываемых адипоцитами (лептина, резистина, адипонектина, ФНО-α, ИЛ-6, эстрогенов и др.), влияют на развитие и степень инсулинорезистентности.

Со стороны островкового аппарата ответом на инсулинорезистентность является компенсаторное усиление секреции инсулина, что в течение определенного

промежутка времени позволяет преодолевать имеющуюся инсулинорезистентность и препятствовать развитию стойкой гипергликемии. Однако хроническая гиперинсулинемия уменьшает число рецепторов на клетках-мишенях (развивается десенситизация), в результате чего β-клетки постепенно утрачивают способность реагировать на гипергликемию, т.е. продуцируют количество инсулина, недостаточное для полной нормализации уровня глюкозы, имеющего постоянную тенденцию к возрастанию из-за существующей (и при этом нарастающей) инсулинорезистентности. Именно так возникает относительный дефицит инсулина на фоне компенсаторной гиперинсулинемии. Длительное активное компенсаторное функционирование β-клеток сопровождается их декомпенсацией, развитием в них амилоидоза, в результате чего в поздней стадии СД2 инсулиновая недостаточность переходит из относительной в абсолютную, что диктует необходимость применения инсулинотерапии (как и при СД1). Есть данные, что к моменту клинических проявлений СД2 функция β-клеток бывает сниженной на 50%, причем аутопсия показала, что масса живых β-клеток может составлять только 63% от 100%.

Существует и другое объяснение возникновения инсулинорезистентности, обращающее внимание на липогенную функцию инсулина. Инсулин стимулирует накопление энергии в форме триглицеридов в жировых депо и гликогена в мышцах и печени. Снижение эффективности действия инсулина уменьшает образование жировых запасов, а повышенная активность приводит к ожирению. В обоих случаях содержание низкомолекулярных продуктов обмена — кетоновых тел, окси- и кетобутиратов и др., возрастает в периферических тканях, где они становятся основными субстратами для выработки энергии и снижают потребление глюкозы тканями. Таким образом, не нарушения липидного обмена, а неспособность инсулина эффективно регулировать жировой обмен индуцирует развитие инсулинорезистентности.

19.3.4. Характер обменных нарушений при сахарном диабете

Углеводный обмен. Из-за абсолютного или относительного дефицита инсулина снижается поступление глюкозы в инсулинозависимые ткани (мышечную, жировую), что сопровождается их энергетическим голоданием.

Для противодействия *тканевому энергодефициту* в организме активизируются процессы, направленные на повышение уровня глюкозы в крови:

1. *Возрастает секреция глюкагона*, а при выраженном кетоацидозе, соответствующем максимальному напряжению углеводного обмена, и других контринсулярных гормонов — катехоламинов, кортизола и СТГ.
2. *В печени и мышцах ослабляется синтез* и активируется распад гликогена.
3. *В кишечнике повышается активность глюкозо-6-фосфатазы*, что сопровождается усилением всасывания пищевой глюкозы в кровь.
4. *Усиливается глюконеогенез в печени* и в меньшей степени в почках. Субстраты для образования глюкозы поставляются усиленными процессами гликогенолиза и липолиза.
5. Дополнительно у больных СД2 может *возрастать реабсорбция глюкозы в почках*. Показано, что клетки проксимальных извитых канальцев у пациентов с СД2 содержат значительно большее количество SGLT2, чем у паци-

ентов с нормальной толерантностью к глюкозе, что приводит к увеличению реабсорбции глюкозы в 3 раза.

Результатом всех этих изменений и отсутствием гипогликемических эффектов инсулина является *гипергликемия* (*рис. 19.2*).

Белковый обмен. Активация глюконеогенеза при сахарном диабете сопровождается *усилением распада белка* (в особенности в мышечной ткани) и отрицательным азотистым балансом. При этом в крови и моче регистрируется возрастание уровней мочевины и аминокислот (*рис. 19.3*).

Избыточный катаболизм белка затрудняет нормальное течение пластических, в том числе и регенераторных, процессов. С этим связывается факт плохого заживления тканей после их травматизации у больных сахарным диабетом. Отклонения в белковом обмене негативно сказываются и на функционировании иммунной системы, в частности на образовании регулирующих иммунный ответ медиаторов белковой природы и антител. Это объясняет *ослабление резистентности к инфекции* больных сахарным диабетом. Активизации сапрофитной ми-

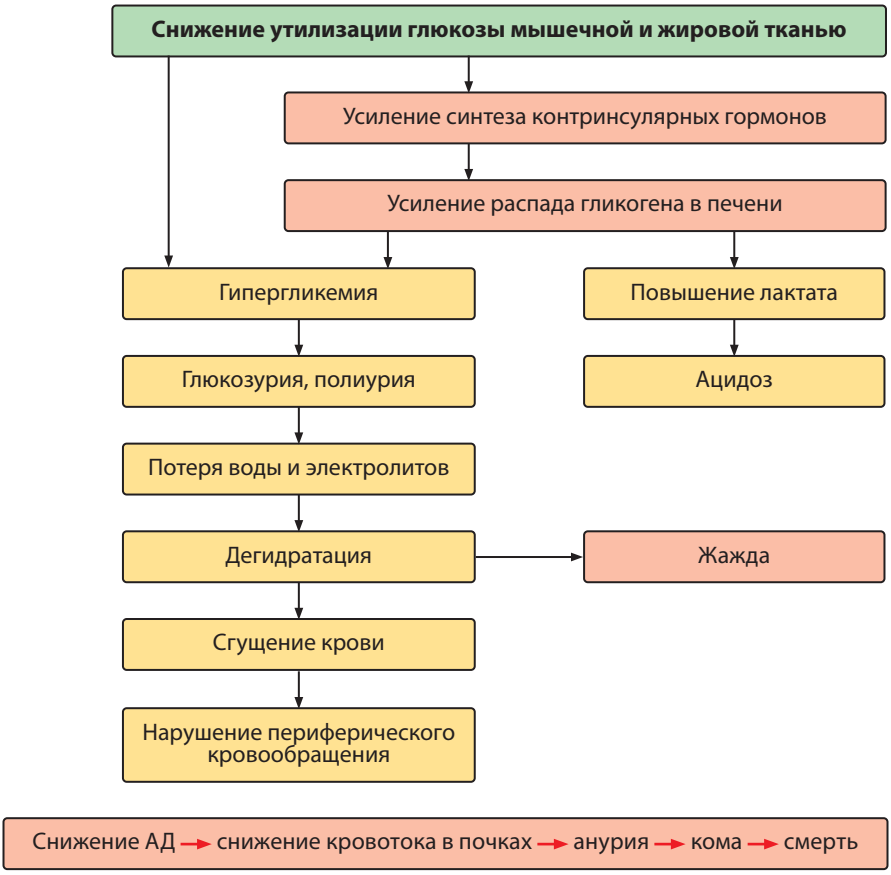


Рис. 19.2. Патогенез нарушений углеводного обмена при сахарном диабете

Рис. 19.3. Патогенез нарушений белкового обмена при сахарном диабете

крофлоры, вызывающей гнойничковые поражения кожи, способствует не только ослабление локального иммунитета, вызванное отклонениями белкового обмена, но и сама по себе гипергликемия, обеспечивающая благоприятные субстратные условия для условно-патогенных микроорганизмов, активно использующих глюкозу. Эти же нарушения способствуют развитию дисбактериоза в урогенитальном тракте и кишечнике на фоне сахарного диабета.

Жировой обмен. *Возрастание липолиза и угнетение липогенеза,* возникающих в результате дефицита инсулина и избытка контринсулярных гормонов (главным образом глюкагона), мобилизуют свободные СЖК из депо в жировой ткани. Это сопровождается *гиперлипидемией* и избыточным поступлением в печень СЖК, что вызывает ее *жировую инфильтрацию.* Печень переключает метаболизм поступающих СЖК с процесса реэтерификации на их окисление с целью поддержания энергетического обмена в условиях внутриклеточного дефицита глюкозы. При этом образуется большое количество ацетил-КоА, который в условиях торможения липогенеза (из-за дефицита НАДФ$^+$ и торможения цикла Кребса) активно превращается в кетоновые тела (ацетоуксусную кислоту, β-оксимасляную кислоту и ацетон).

Если повышенное образование в печени кетоновых тел (кетогенез) начинает превышать способность организма к их утилизации и экскреции, то результатом этого становятся *кетонемия* и связанные с ней *метаболический ацидоз и интоксикация.* Именно этот механизм лежит в основе одного из тяжелейших острых осложнений сахарного диабета — кетоацидотической комы.

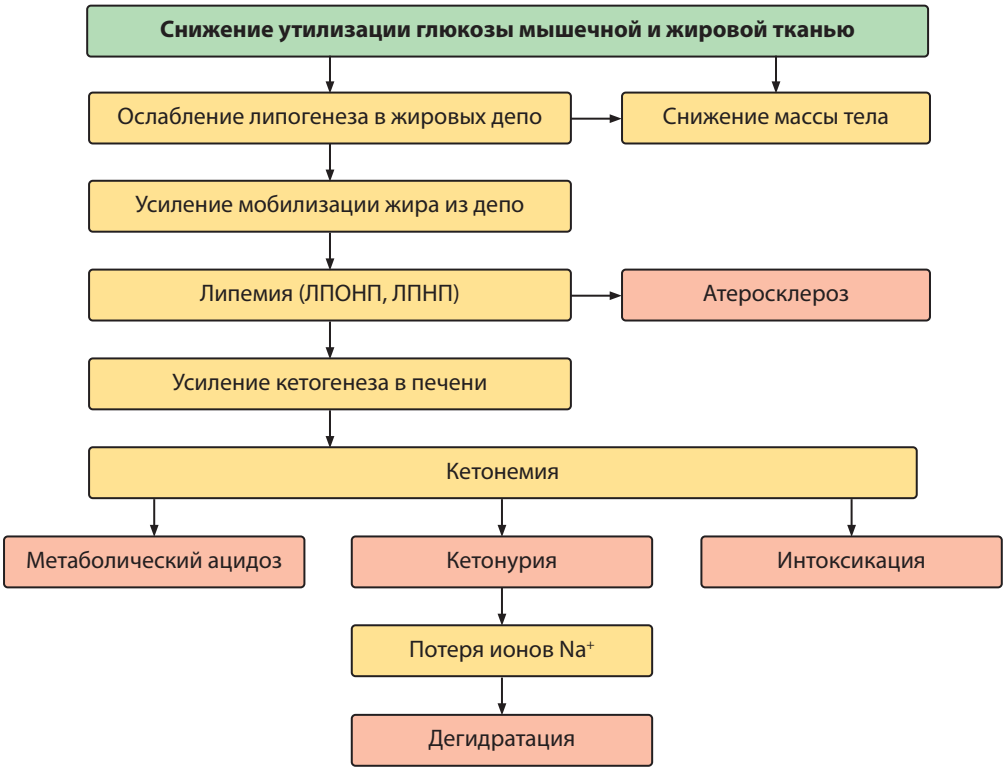


Рис. 19.4. Патогенез нарушений жирового обмена при сахарном диабете

В условиях избытка образования ацетоуксусной кислоты *усиливается синтез холестерина, ЛПОНП и ЛПНП* (*вторичная гиперлипопротеинемия*), что является одной из составляющих атеросклеротического поражения сосудов при сахарном диабете (*рис. 19.4*).

Водно-электролитный и кислотно-основной баланс. Гипергликемия *повышает осмоляльность плазмы* крови, что вызывает *гиперосмоляльную гипогидратацию, полиурию* (выделение мочи более 2 л/сут) и *полидипсию* (жажду, сопровождающуюся потреблением больших количеств жидкости). Полиурия возникает в результате осмотического диуреза из-за глюкозурии.

Гиперосмоляльная гипогидратация обусловливает последующие важные факторы патогенеза — *гиповолемию, уменьшение объема крови* и *гипоксию*.

Гиперкетонемия вызывает *кетонурию* — в моче появляется ацетон. Выделение почками избытка кетоновых тел происходит в форме натриевых и калиевых солей, т.е. имеет место значительная *потеря электролитов*.

Неконтролируемая продукция кетоновых тел обусловливает истощение щелочного резерва, расходуемого на их нейтрализацию, что дополнительно способствует развитию *метаболического ацидоза*. Как правило, при тяжелом сахарном диабете развивается и *лактатацидоз* вследствие активации гликолиза при гипоксии.

19.3.5. Патогенез острых (диабетические комы) и хронических (поздних) осложнений сахарного диабета

При сахарном диабете выделяют две группы осложнений: острые (диабетические комы) и хронические (поздние). Острые осложнения сахарного диабета развиваются в течение часов или дней, хронические — в течение нескольких месяцев, но чаще лет или даже десятилетий. Поэтому хронические осложнения сахарного диабета называют также «поздними».

Острые осложнения сахарного диабета (диабетические комы). К острым осложнениям сахарного диабета относят кетоацидотическую, гиперосмолярную и лактацидемическую комы. Отдельно рассматривается гипогликемическая кома, которая может осложнять сахароснижающую терапию при сахарном диабете. Характерные лабораторные признаки диабетических ком приведены в *табл. 19.6*.

Кетоацидотическая кома занимает 1-е место по распространенности среди острых осложнений эндокринных заболеваний и типична для СД1. Смертность при этой коме достигает 6–10%, а у детей с СД1 это самая частая причина смерти. К развитию комы приводит быстро прогрессирующий дефицит инсулина.

Предрасполагающими факторами являются:

- назначение слишком малых доз инсулина при лечении;
- нарушение режима инсулинотерапии (пропуск инъекций, просроченный препарат инсулина);
- резкое возрастание потребности в инсулине, что имеет место при инфекционных заболеваниях, травмах и операциях, стрессах, сопутствующих эндокринных нарушениях с гиперпродукцией контринсулярных гормонов (тиреотоксикоз, акромегалия, феохромоцитома, болезнь Кушинга), беременности.

Механизмы повреждения при кетоацидотической коме связаны с интоксикацией кетоновыми телами, метаболическим ацидозом, гиповолемией, гипоксией и дегидратацией клеток.

Кома (от древне-греч. — глубокий сон) — состояние полного отсутствия сознания, что говорит о повреждении ЦНС.

Табл. 19.6. Лабораторные показатели при диабетической коме

Показатель	Кома		
	кетоацидотическая	*гиперосмолярная*	*лактацидемическая*
Глюкоза, *ммоль/л* (норма 3,3–5,5)	До 19–33	До 55	Норма или незначительно повышена
Кетоновые тела, *ммоль/л* (норма — до 1,7)	До 17	Норма	Норма или незначительно повышены
Лактат, *ммоль/л* (норма 0,5–2,2)	До 10	Норма	*Свыше 5*
pH	< 7,3	Норма	< 7,3
Осмоляльность, *мосмоль/кг* H_2O (норма 275–295)	Незначительно повышена	350–500	Норма

Кетоновые тела, особенно ацетон, активно взаимодействуют с липидными компонентами клеточных мембран, а также подавляют нормальное функционирование многих внутриклеточных ферментов. При этом особенно страдают богатые фосфолипидами структуры ЦНС. Катаболизм белков приводит к повышенному образованию аммиака, что тоже вызывает интоксикацию ЦНС. Гиповолемия способствует гипоксии нейронов. В итоге развивается расстройство дыхания (дыхание Куссмауля), сосудистый коллапс и падение артериального давления, снижение мышечного тонуса и нарушение высшей нервной деятельности.

Значительная гиповолемия приводит к снижению почечного кровотока, что сопровождается ослаблением гломерулярной фильтрации и падением диуреза (*олигурией*). Это влечет за собой рост азотемии и усугубление ацидоза из-за ослабления выведения почками азотистых шлаков и секретируемых ионов H^+.

Симптомами кетоацидоза являются потеря аппетита, тошнота, рвота, боли в животе, затем ухудшение зрения, помрачение и потеря сознания, угнетение рефлексов, падение артериального давления, появление дыхания Куссмауля (редкое, глубокое, шумное), симптомы дегидратации (снижение тургора тканей, мягкие глазные яблоки), снижение мышечного тонуса, фруктовый (с ощущаемой примесью ацетона) запах выдыхаемого воздуха.

Лабораторные признаки: гипергликемия, но не максимальная, увеличение кетоновых тел и ацидоз. Могут наблюдаться гиперлипидемия и гиперхолестеринемия, что указывает на активный липолиз.

Гиперосмолярная кома чаще встречается у пожилых лиц с СД2 легкой или средней тяжести. У 30% больных она оказывается первым проявлением СД2.

Причина гиперосмолярной комы — вызванный инсулинорезистентностью относительный дефицит инсулина, количество которого в организме достаточно для предупреждения процессов усиленного липолиза в адипоцитах и, следовательно, кетогенеза, но не достаточно для противодействия нарастающей гипергликемии. Чаще всего кома возникает в результате возрастания потребности в инсулине из-за усиления действия эндогенных контринсулярных гормонов в условиях развивающегося ООФ (инфекционные заболевания, механические травмы и операции, ожоги и обморожения, острый панкреатит, инфаркт миокарда и др.) или при сопутствующих эндокринных нарушениях (тиреотоксикоз, акромегалия, феохромоцитома, болезнь Кушинга).

Описаны случаи развития гиперосмолярной комы при невозможности утолить жажду у одиноких, прикованных к постели престарелых пациентов.

Механизмы повреждения при гиперосмолярной коме связаны с дегидратацией всех тканей, обусловливаемой гиперосмоляльностью плазмы крови (> 350 мосмоль/кг) на фоне резко выраженной гипергликемии (> 40 ммоль/л), уменьшения объема крови, гемокоагуляционных нарушений, тромбозов.

Дегидратация структур головного мозга с резким падением внутричерепного давления приводит к общему угнетению ЦНС, проявляющемуся в виде неврологических нарушений, нарастающего расстройства сознания, переходящего в его потерю, т.е. в кому. Связанные с гиповолемией гемокоагуляционные нарушения могут вызывать развитие ДВС-синдрома, артериальных (инфаркт миокарда, инсульт) и венозных (особенно часто в бассейне нижней полой вены) тромбозов.

Симптомы гиперосмолярной комы. На протяжении нескольких дней или недель нарастают такие проявления как жажда, полиурия, полидипсия, потеря массы тела и слабость. Механизм этих симптомов связан с гипергликемией, осмотическим диурезом, нарастающим обезвоживанием и потерей электролитов. Однако дегидратация при гиперосмолярной коме достигает значительно большей степени, поэтому и обусловливаемые гиповолемией сердечно-сосудистые нарушения у больных более выражены.

Характерные *лабораторные признаки*: очень высокая концентрация глюкозы и осмоляльность плазмы, кетоацидоза нет, pH в норме.

Лактацидемическая кома. В чистом виде лактацидемическая кома при сахарном диабете встречается значительно реже, чем кетоацидоз и гиперосмолярная кома. Накопление лактата в количестве, превышающем способность организма к его утилизации в печени и почках (более 3400 ммоль/сут), приводит к лактатацидозу, при котором содержание молочной кислоты возрастает до 5 ммоль/л и более.

Предрасполагающие факторы лактацидемической комы:

- любые состояния, сопровождающиеся выраженной тканевой гипоксией (например, шок, кровопотеря, тяжелая сердечная недостаточность и др.), приводящие к активации гликолиза;
- тяжелые поражения печени и почек, в которых метаболизируется молочная кислота;
- любые состояния, обусловливающие ацидоз со значениями pH < 7,2 (при pH < 7,2 подавляется метаболизм лактата в печени и почках).

Симптомы лактацидемической комы. В сравнении с гиперосмолярной комой, лактацидемическая кома развивается быстрее, обычно в течение нескольких часов. При осмотре больного признаки дегидратации выражены меньше (отличие от гиперосмолярной комы) и нет запаха ацетона в выдыхаемом воздухе (отличие от кетоацидотической комы).

Хронические (поздние) осложнения сахарного диабета. В основе поздних осложнений сахарного диабета лежат глюкозотоксичность, обусловленная хронической гипергликемией, и липотоксичность.

К *поздним осложнениям сахарного диабета* относят (*рис. 19.5*):

- *макроангиопатия* (облитерирующий атеросклероз аорты, коронарных, церебральных и периферических артерий; синдром диабетической стопы);
- *микроангиопатии* (ретинопатия, нефропатия);
- *диабетическая нейропатия;*
- *диабетическая катаракта.*

Для СД1 из поздних осложнений типичны микроангиопатия, тогда как для СД2 — макроангиопатия. Последнее связывается с возрастным фактором, так как пациенты с СД2 — это, как правило, лица пожилого и старческого возраста, для которого характерно постепенное прогрессирование системного атеросклероза, потенциирующего эффект хронической гипергликемии на артериальные сосуды.

Патогенез макроангиопатий. В основе диабетических макрососудистых осложнений лежит атеросклероз, риск развития которого при сахарном диабете примерно в 4–5 раз выше, чем в популяции. Для диабетической макроангиопатии ти-

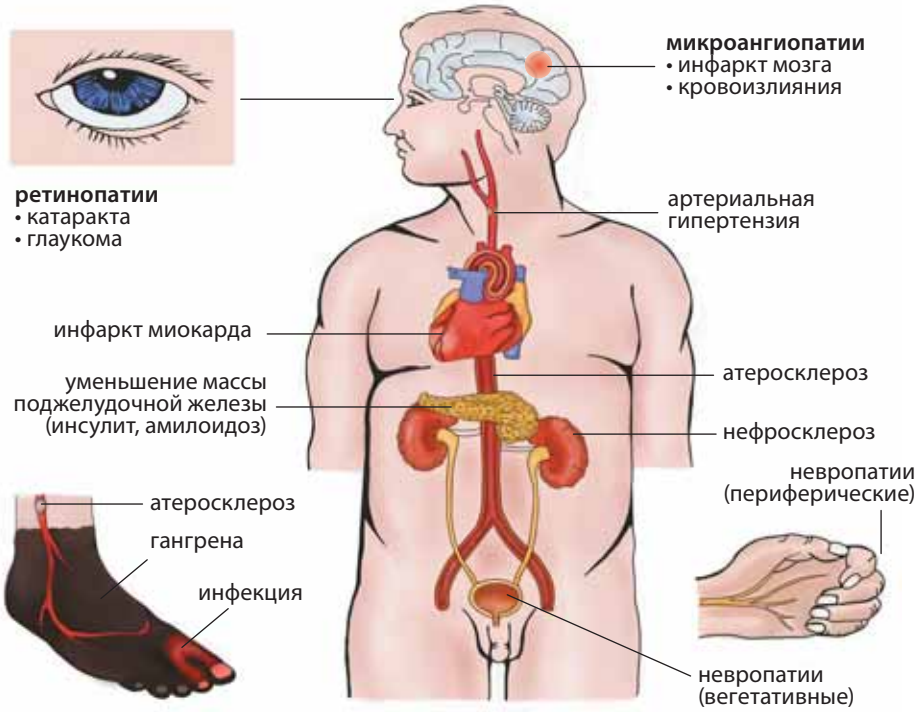


Рис. 19.5. Поздние осложнения сахарного диабета

пичным является, прежде всего, поражение сосудов артериальной сети головного мозга, сердца и конечностей (особенно голени и стопы).

Причины увеличения частоты развития системного атеросклероза и тромботических осложнений у больных сахарным диабетом:

- *Нарушения обмена липидов* — проявляется при сахарном диабете в виде общей липемии с повышением ЛПОНП, ЛПНП и одновременным снижением фракции ЛПВП. Это приводит как к усилению отложения липидов в интиме артерий, так и к реологическим нарушениям (повышению вязкости крови), способствующим тромбообразованию.
- *Дисфункция эндотелия.* В ответ на инсулинорезистентность и хроническую гипергликемию эндотелиоциты снижают образование простациклина и NO, увеличивают синтез эндотелина-1, что способствует постоянному повышению сосудистого тонуса и более активному образованию молекул адгезии (ICAM-1, E-селектинов). Повышенная адгезия к эндотелию тромбоцитов, макрофагов и моноцитов способствует выделению из них биологически активных веществ, провоцирующих локальное воспаление и тромбообразование.
- *Изменения в системе гемостаза.* При сахарном диабете отмечают тенденцию к снижению фибринолитической активности и тромбофилии, повышение вязкости крови.

- *Пролиферация гладкомышечных клеток артерий* при сахарном диабете стимулируется избыточным образованием СТГ, а также ростовыми факторами, выделяющимися из активированных тромбоцитов и макрофагов, накапливающихся в участках сосудов с выраженной дисфункцией эндотелия.
- *Окислительный стресс.* Является следствием аутоокисления глюкозы при длительной гипергликемии. Появляются такие гликоокисленные продукты, как белковые карбонилы, липидные пероксиды и др., повреждающие прямо и косвенно сосудистую стенку.

Термином «панкреатическая стопа» описывается развитие гангрены пальцев стопы у больных сахарным диабетом. Гангрена обусловлена нарушением артериального кровотока из-за макроангиопатий, нарушением микроциркуляции из-за микроангиопатий, нарушением резистентности тканей из-за угнетения пластических процессов и противоинфекционной резистентности, снижения тактильной и болевой чувствительности из-за нейропатии.

Патогенез микроангиопатий, нейропатии и катаракты. К данным осложнениям приводит длительное и неконтролируемое воздействие глюкозы на различные структуры клеток, тканей и органов.

Гликирование белков. Глюкоза способна взаимодействовать с белком с образованием гликированных продуктов без участия каких-либо ферментов. При взаимодействии глюкозы и белка сначала образуются ранние продукты — шиффовы основания и фруктозамины, затем они переходят в стабильные продукты гликирования. Степень гликирования наиболее высока у длительно живущих белков. При этом нарушаются функции белков сыворотки крови, клеточных мембран, периферических нервов, коллагена, эластина, хрусталика, ЛПНП, гемоглобина. Конформационные изменения белков из-за из гликирования не только нарушают их функцию, но и стимулируют образование аутоантител к таким белкам, что способствует их деструкции.

Конечные продукты гликирования принимают непосредственное участие в экспрессии разных генов, участвующих в развитии патологических реакций и морфологических структур.

Результат этих процессов состоит в разнообразных патологических состояниях, включая нефропатию, нейропатию, ретинопатию, кардиомиопатию, нарушение переноса кислорода гликированным гемоглобином с последующей гипоксией тканей.

Накопление сорбитола. При гипергликемии глюкоза накапливается в инсулинонезависимых тканях (нервной системе, перицитах сетчатки, хрусталике, стенках сосудов, поджелудочной железе), куда она поступает по градиенту концентраций. Под влиянием альдозоредуктазы глюкоза превращается в циклический спирт — сорбит (полиоловый путь).

Важно знать

В норме практически вся глюкоза внутриклеточно должна метаболизироваться в гексокиназной реакции с образованием глюкозо-6-фосфата, который затем используется в разных реакциях метаболизма.

При накоплении сорбитола отмечается повышение внутриклеточного осмотического давления, что вызывает клеточную гипергидратацию (осмотический отек). В клетках снижается уровень НАДФН, H^+ и $НАД^+$, концентрация восстановленного глутатиона, NO, миоинозитола. Ухудшается нервная проводимость, падает активность Na^+/K^+-АТФ-азы. Кроме того, сорбитол превращается во фруктозу, которая более активно, чем глюкоза, вызывает гликирование внутриклеточных белков и тем самым нарушает клеточный метаболизм.

Аутоокисление глюкозы. В клетках (особенно эндотелия и нервной ткани) образуются высокореакционные свободные радикалы (например, малоновый диальдегид).

Патогенез нефропатии. В экспериментальных моделях показано, что на подоциты при сахарном диабете действуют такие патогенные факторы, как гипергликемия, конечные продукты гликирования, компоненты активированной РААС, внутриклубочковая гипертония, окислительный стресс и др. Это приводит к повреждению комплекса адгезивных белков, закрепляющих подоциты на базальной мембране клубочка, перестройке актинового цитоскелета, процессу апоптоза подоцитов с последующим их отслоением от базальной мембраны. В моче появляются как целые погибшие клетки, так и отдельные подоцитарные белки, отсутствующие в норме. Появление нефрина (нефринурия) и подоцина (подоцинурия) возникает еще до развития альбуминурии.

Патогенез ретинопатии. Нарушение углеводного обмена при сахарном диабете формирует «порочный круг», включающий диффузную ретинальную гипоксию, усиление анаэробного метаболизма сетчатки и развитие местного ацидоза, микроангиопатию и венозный застой с последущим формированием глубокой гипоксии. Происходят рецидивирующие внутриглазные кровоизлияния, отслойка сетчатки, атрофия зрительных нервов. В итоге развивается необратимая слепота.

В основе нейропатии лежат нарушение структуры миелина, демиелинизация и дегенерация нервного волокна из-за токсического воздействия хронической гипергликемии.

19.3.6. Диагностика сахарного диабета

Клиническая картина «развернутого» сахарного диабета складывается из типичных симптомов и жалоб больных, к которым относятся полидипсия, полиурия и полифагия (три «П»):

- жажда, сопровождаемая приемом больших количеств жидкости (полидипсия);
- увеличение суточного диуреза (полиурия);
- похудание (при СД1) или ожирение (при СД2) на фоне повышенного аппетита (полифагия).

Кроме того, при сахарном диабете могут выявляться: быстрая утомляемость, слабость; кожный зуд, фурункулез; урогенитальные расстройства (хронический пиелонефрит, хронический цистит, у женщин — симптомы вагинита, у мужчин — баланит, снижение потенции); сосудистые нарушения (ишемическая болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения, поражение периферических артерий, трофические язвы стопы); периферическая нейропатия (нарушение чувствительности, боли, снижение рефлексов); признаки нефропатии (протеинурия, по-

чечные отеки, артериальная гипертензия); нарушения зрения (из-за прогрессирующей диабетической ретинопатии).

Для подтверждения *диагноза сахарного диабета* достаточно любых двух лабораторных критериев:

- уровень глюкозы плазмы натощак более 7,0 ммоль/л;
- уровень гликированного гемоглобина от 5,5 до 7% (в зависимости от возраста);
- через 2 ч после проведения теста толерантности с 75 г глюкозы уровень глюкозы в плазме — более 11 ммоль/л;
- глюкозурия (при полиурии).

19.3.7. Общие принципы терапии сахарного диабета

Общий принцип лечения СД1 и СД2 — это поддержание нормальных значений гликированного гемоглобина, глюкозы крови натощак и постпрандиальной гликемии с целью предотвращения развития макро- и микрососудистых осложнений. Однако при СД1 и СД2 достигается это разными воздействиями. На фоне диеты (ограничение легкоусвояемых углеводов) и рекомендуемой физической активности больные СД1 получают заместительную терапию инсулином, а больные СД2 — пероральные сахароснижающие препараты. К последним относятся: препараты, подавляющие продукцию глюкозы печенью (бигуаниды), повышающие секрецию инсулина (производные сульфонилмочевины и меглитиниды), повышающие чувствительность тканей к инсулину (тиазолидиндионы), замедляющие всасывание и переваривание углеводов в ЖКТ (ингибиторы α-глюкозидазы). Предлагаются также вещества, влияющие на семейство инкретинов, которые вызывают глюкозозависимое повышение секреции инсулина и снижение секреции глюкагона. Кроме этого, они уменьшают апоптоз и стимулируют пролиферацию β-клеток. Применяют либо агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), либо ингибиторы дипептидилпептидазы-4, разрушающей ГПП-1.

В лечении необходимо учитывать феномен «метаболической памяти». Под этим термином понимают сохранение эффекта предшествующего гликемического контроля на развитие и прогрессирование сосудистых осложнений. Если контроль был недостаточным или запоздал, то даже последующее оптимальное лечение не предохраняет от осложнений. Следовательно, необходимо поддерживать целевой контроль глюкозы, начиная с дебюта сахарного диабета, и добиваться раннего эффективного контроля гликемии, иногда, может быть, даже с помощью инъекций инсулина.

Принципы терапии неотложных состояний при сахарном диабете. *Кетоацидотическая кома:* заместительная терапия инсулином с глюкозой, восстановление объема жидкости, электролитов и pH. Гиперосмолярная кома: восстановление объема жидкости и осмотического давления крови путем введения гипотонического (0,45%) раствора хлорида натрия (2–3 л), а также электролитов в сочетании с препаратами инсулина короткого действия в малых дозах (5–10 ЕД/ч).

Резюме

Общий патогенез нарушений углеводного обмена

В организме углеводы выполняют разнообразные функции, важнейшей из которых является энергетическая. Различные причины наследственного или приобретенного характера могут нарушать расщепление углеводов и всасывание глюкозы. В клетках печени и мышц глюкоза запасается в виде гликогена. Избыточное накопление гликогена за счет ослабления его утилизации наблюдается при гликогенозах. Выделяют печеночные, мышечные и смешанные формы гликогенозов.

Межуточный обмен углеводов — это процессы их превращений с момента поступления в клетку до образования конечных продуктов. Причинами его нарушений являются: усиление гликолиза в условиях гипоксии; угнетение образования ацетил-КоА; дефекты пентозофосфатного пути утилизации углеводов.

Нарушение процессов регуляции углеводного обмена

Концентрация глюкозы в крови — гомеостатическая константа организма. Основным ее регулятором служит инсулин. Нарушение механизмов, контролирующих обмен глюкозы на любом из этапов углеводного обмена, проявляется в виде отклонений ее концентрации в крови: гипо- или гипергликемией.

Гипогликемия (физиологическая, патологическая) — состояние, при котором концентрация глюкозы в крови составляет менее 2,75 ммоль/л.

Гипергликемия (физиологическая, патологическая) — повышение концентрации глюкозы в крови выше 5,5 ммоль/л.

Сахарный диабет

Сахарный диабет — это группа обменных (метаболических) заболеваний, характеризующихся развитием стойкой гипергликемии вследствие абсолютной или относительной недостаточности инсулина.

Выделяют: диабет 1-го типа (аутоиммунный, идиопатический); диабет 2-го типа; симптоматический, или вторичный, диабет; гестационный сахарный диабет.

Осложнения сахарного диабета. Острые: кетоацидотическая, гиперосмолярная и лактацидемическая комы. Поздние: макроангиопатия, микроангиопатии (ретинопатия, нефропатия); диабетическая нейропатия; диабетическая катаракта.

Вопросы и задачи для повторения

Общий патогенез нарушений углеводного обмена

1. Значение углеводов для организма.
2. Этапы углеводного обмена в организме.
3. Роль печени и почек в обмене углеводов.
4. Роль жировой ткани и мышц в углеводном обмене.

Нарушение процессов регуляции углеводного обмена

1. Регуляция углеводного обмена. Роль инсулина.
2. Понятие об инсулинозависимых и инсулинонезависимых тканях.
3. Основные этапы нарушений обмена углеводов в организме.

4. Виды гипер- и гипогликемий. Ведущие патогенетические факторы гипогликемии и гипергликемии.
5. Гликогенозы.

Сахарный диабет

1. Сахарный диабет. Определение. Классификация.
2. Этиология и патогенез СД1.
3. Этиология и патогенез СД2. Понятие об инсулинорезистентности.
4. Понятие о глюкозотоксичности и липотоксичности.
5. Острые осложнения сахарного диабета. Комы.
6. Поздние осложнения сахарного диабета.
7. Принципы терапии сахарного диабета и его острых осложнений.

Задача 1

Ребенок К., 8 лет, перенес вирусный паротит. Через 3 мес. мать ребенка отметила потерю в весе сына на 3 кг, проявления ночного энуреза, сильную жажду, быструю утомляемость и появление гнойничков на коже. Известно, что среди родственников имеются случаи заболевания сахарным диабетом. *Объективно*: ребенок пониженного питания, кожа сухая с расчесами, пиодермия, сахар крови 12 ммоль/л. В моче обнаружен сахар и ацетон, суточный диурез — 4 л.

1. Объясните возможную этиологию и патогенез заболевания.
2. Каковы основные проявления сахарного диабета, механизмы их развития?
3. Объясните патогенез нарушений углеводного, жирового, белкового обменов при сахарном диабете.

Задача 2

Больная Д., 62 года, поступила в клинику с жалобами на боли в области сердца сжимающего характера, на возникающие при ходьбе боли в нижних конечностях, постоянную мучительную жажду и частые позывы к мочеиспусканию, а также на резкое ослабление зрения. Родная сестра больной страдает сахарным диабетом.

Данные обследования: рост 160 см, масса тела 110 кг. Артериальное давление — 180/110 мм рт. ст., ослабление пульсации сосудов нижних конечностей. В крови: содержание глюкозы натощак 20 ммоль/л, повышено содержание холестерина, ЛПНП и гликированного гемоглобина. В моче сахар, ацетона нет. Суточный диурез — 3 л.

1. Рассчитайте и оцените индекс массы тела (ИМТ) больной.
2. Объясните возможный патогенез заболевания.
3. Каков механизм гипергликемии, глюкозурии и полиурии? Чем опасна длительная гипергликемия?
4. Объясните механизм нарушений липидного обмена и их значение в развитии осложнений заболевания.
5. Какая кома наиболее типична для данного заболевания?
6. Принципы терапии.

Патофизиология липидного обмена

20

20.1. Нарушение переваривания и всасывания липидов в пищеварительном тракте 467
20.2. Нарушение транспорта липидов и их утилизации тканями 468
20.2.1. Гиперлипемии 471
20.2.2. Гипо- и алипопротеинемии 473
20.3. Роль нарушений липидного обмена в патогенезе атеросклероза 474
20.4. Стеатоз печени 476
20.5. Нарушения промежуточного обмена липидов 476
20.6. Нарушение обмена липидов в жировой ткани 478
Вопросы и задачи для повторения 483

20.1. НАРУШЕНИЕ ПЕРЕВАРИВАНИЯ И ВСАСЫВАНИЯ ЛИПИДОВ В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОМ ТРАКТЕ

Жиры содержатся во всех тканях человека и относятся к основным и обязательным компонентам пищи человека. Потребности в жире зависят от возраста, образа жизни, климата и других факторов (в среднем необходимо потреблять 80–100 г/сут жира). Биологическая полноценность жира обусловлена наличием в нем витаминов, полиненасыщенных жирных кислот, фосфатидов и других компонентов.

Нарушения липидного обмена играют ведущую роль в развитии заболеваний, занимающих первые места как причины смерти и инвалидизации больных, таких как атеросклероз, метаболический синдром.

Липиды играют важнейшую роль в организме всех живых существ.

- Липиды — обязательный компонент клеточной мембраны. От состава липидов мембраны зависит ее подвижность и проницаемость. Вязкость мембраны регулирует активность мембраноассоциированных белков, в том числе рецепторов и ферментов.
- Свободные жирные кислоты наряду с глюкозой являются основным источником энергии организма (1 г жира — 9,3 ккал, 1 г углеводов — 4,1 ккал).
- Жиры участвуют в создании защитных термоизоляционных покровов.
- Холестерин — субстрат для синтеза кортикостероидных гормонов и жирных кислот.
- Ненасыщенные жирные кислоты — источник синтеза липидных медиаторов (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены).
- Продукты метаболизма фосфолипидов — диацилглицерол, инозитол-3-фосфат и др. — выполняют роль вторичных мессенджеров в клетке.

Основные причины нарушения липидного обмена:

- поступление в организм полиненасыщенных жирных кислот;
- переваривание и всасывание липидов в пищеварительном тракте;
- транспорт липидов и их утилизация тканями;
- обмен липидов в клетках организма.

Нарушение процесса переваривания и всасывания жиров возникает:

- при недостатке панкреатической липазы (например, при панкреатите); при этом нарушается расщепление жиров в верхних отделах тонкой кишки до СЖК, β-моноглицеридов и глицерина;
- при дефиците желчных кислот (например, при закупорке желчного протока). Нарушаются эмульгирование жира, активация панкреатической липазы и образование наружной оболочки смешанных мицелл, в составе которых высшие жирные кислоты и моноглицериды переносятся с места гидролиза жиров к всасывающей поверхности кишечного эпителия;
- при усиленной перистальтике тонкой кишки и поражениях ее эпителия инфекционными и токсическими агентами (энтерит), при этом не активируется и панкреатическая липаза;
- при избытке в пище Ca^{2+} и Mg^{2+}, когда образуются нерастворимые в воде соли жирных кислот — мыла;
- при авитаминозах А и В, недостатке холина, нарушении процесса фосфорилирования (тормозится всасывание жира).

Вследствие нарушения переваривания и всасывания жиров развивается стеаторея: кал содержит много нерасщепленного жира, жирных кислот или их солей, вместе с жиром теряется и кальций. Жир, обволакивая пищевой комок, препятствует процессам переваривания и всасывания углеводов и белков. Развиваются креаторея и диарея.

20.2. НАРУШЕНИЕ ТРАНСПОРТА ЛИПИДОВ И ИХ УТИЛИЗАЦИИ ТКАНЯМИ

В крови представлены все фракции липидов, которые содержатся в тканях человека. Холестерин, его эфиры, фосфолипиды и триглицериды транспортируются в форме микромицеллярных комплексов, называемых липопротеинами.

Липопротеины — это высокомолекулярные водорастворимые частицы, представляющие собой комплекс белков и липидов.

В этом комплексе белки вместе с полярными липидами формируют поверхностный гидрофильный слой, окружающий и защищающий внутреннюю гидрофобную липидную сферу от водной среды и обеспечивающий транспорт липидов в кровяном русле, их доставку в органы и ткани.

Классификация липопротеинов. Существует несколько классификаций, основанных на различиях в свойствах липопротеинов: гидратированной плотности, скорости флотации, электрофоретической подвижности, а также на различиях в апопротеиновом составе частиц.

Наибольшее распространение получила классификация, основанная на поведении отдельных липопротеинов в гравитационном поле в процессе ультрацентрифугирования. Применяя набор солевых плотностей, можно изолировать отдельные фракции липопротеинов: хиломикроны — самые легкие частицы, затем ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП.

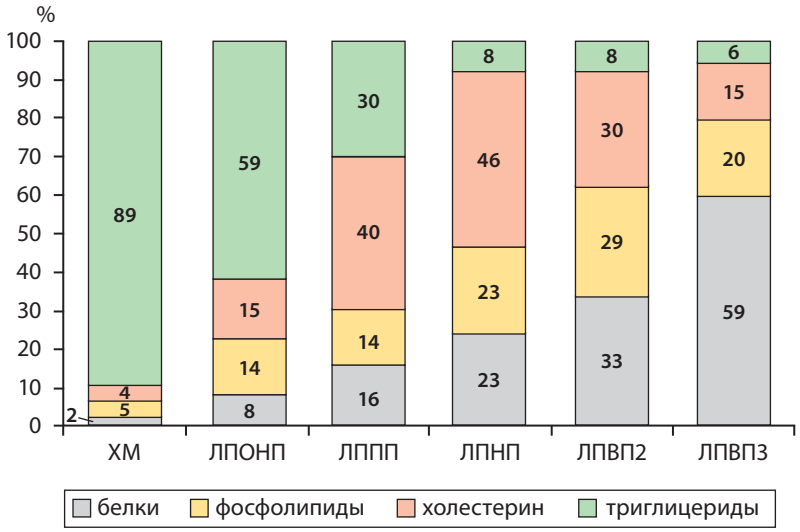


Рис. 20.1. Основные виды липопротеинов крови

Различная электрофоретическая подвижность по отношению к глобулинам плазмы крови положена в основу другой классификации липопротеинов, согласно которой различают хиломикроны (остаются на старте подобно γ-глобулинам), *β*-липопротеины, пре-*β*-липопротеины и *α*-липопротеины, занимающие положение *β*-, α_1- и α_2-глобулинов. Электрофоретическая подвижность фракций липопротеинов, выделенных путем ультрацентрифугирования, соответствует подвижности отдельных глобулинов, поэтому иногда используют двойное их обозначение: ЛПОНП и пре-*β*-липопротеины, ЛПНП и *β*-липопротеины, ЛПВП и *α*-липопротеины.

Состав липопротеинов существенно различается, в первую очередь по содержанию триглицеридов, холестерина, фосфолипидов и белка (*рис. 20.1*, *табл. 20.1*).

Табл. 20.1. Краткая характеристика основных видов липопротеинов крови

Фракция липопротеинов	Функция	Место образования	Плотность, *г/мл*	Основные апопротеины
Хиломикроны	Транспорт экзогенных липидов	Эпителий тонкого кишечника	0,92–0,98	B-48, C-II, E
ЛПОНП	Транспорт эндогенных липидов	Гепатоциты	0,96–1,00	B-100, C-II, E
ЛПНП	Транспорт холестерина в ткани	Кровь	1,00–1,06	B-100
ЛПВП	Выведение избытка холестерина из тканей	Гепатоциты	1,06–1,21	A-I, C-II, E

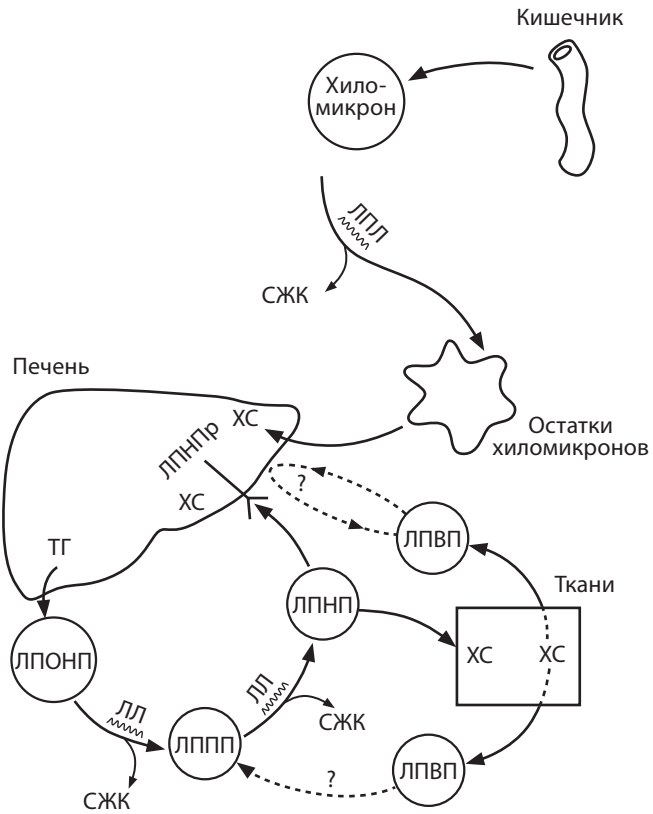


Рис. 20.2. Роль печени в метаболизме липопротеинов:
ЛПЛ — липопротеинлипаза; СЖК — свободные жирные кислоты; ХС — холестерин; ТГ — триглицериды; ЛПНПр — рецепторы ЛПНП

Состав липопротеина в значительной степени определяется его белковой составляющей — *апопротеином*. Большинство апопротеинов образуется в печени, часть из них синтезируется в кишечнике.

Апопротеины:

- взаимодействуют с липопротеин-рецепторами в цитоплазматической мембране;
- регулируют активность ферментов, действующих на липопротеины (липаза, лецитин-холестерин-ацетилтрансфераза, липопротеинлипаза и др.);
- участвуют в процессах обмена компонентами между липопротеинами;
- участвуют в синтезе, транспорте и метаболизме липопротеинов.

На *рис. 20.2* представлена схема транспорта и метаболизма липидов.

В стенке тонкой кишки после приема жирной пищи образуются хиломикроны, транспортирующие экзогенные триглицериды и холестерин к местам утилизации (сердечная и скелетные мышцы, молочные железы) и депонирования (жировая ткань). Остатки хиломикронов захватываются печенью, где происходит основной синтез ЛПОНП.

В крови под действием липопротеинлипазы триглицериды отщепляются от ЛПОНП. При этом частицы ЛПОНП уменьшаются в размерах и образуют липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), а затем ЛПНП, являющиеся основными переносчиками холестерина.

ЛПНП служат основным источником холестерина для тканей, взаимодействуя с клетками через поверхностные рецепторы.

ЛПНП захватываются гепатоцитами, избыток холестерина выводится с желчью. ЛПВП синтезируются гепатоцитами, поступают в кровоток и выводят холестерин из тканей. Холестерин, содержащийся в ЛПВП, захватывается печенью либо включается в состав ЛППП, приводя к образованию зрелых ЛПНП.

20.2.1. Гиперлипемии

Гиперлипемии — увеличение концентрации нейтральных жиров (триглицеридов) в крови свыше 2 ммоль/л.

По механизму развития выделяют алиментарную, транспортную и ретенционную гиперлипемии.

Алиментарная гиперлипемия начинается через 2–3 ч после потребления жира в пищу, максимум через 4–6 ч, снижается через 9 ч. В крови повышается содержание хиломикронов. Развитию алиментарной гиперлипемии способствуют болезни печени и почек, алкоголизм, гипотиреоз, ожирение и другие заболевания, при которых тормозится утилизация триглицеридов крови.

Транспортная гиперлипемия наблюдается при усиленной мобилизации жира из депо. Развивается под действием контринсулярных гормонов: адреналина, СТГ, глюкагона. Наблюдается при стрессе, сахарном диабете, голодании. В крови повышается содержание ЛПОНП. Транспортная гиперлипемия обусловлена повышением тонуса симпатической нервной системы, избытком глюкагона, адреналина, СТГ, АКТГ, тиреотропного гормона и тироксина. Активируется гормоночувствительная липаза триглицеридов, стимулируются липолиз и мобилизация СЖК из депо. В печени повышается синтез ЛПОНП, возникает *вторичная гипертриглицеридемия,* возможно развитие стеатоза. При дефиците инсулина угнетается его антилиполитический эффект. Длительный избыток СТГ вызывает развитие инсулинорезистентности и активирует синтез белка, что повышает чувствительность адипоцитов к тоническим липолитическим стимулам.

Ретенционная гиперлипемия возникает при задержке утилизации липидов тканями. Наблюдается при снижении в крови α-липопротеинов и торможении липопротеинлипазы. В крови повышается содержание ЛПНП и ЛПОНП. Ретенционная гиперлипемия возникает при задержке перехода нейтральных липидов из крови в ткани. Это наблюдается при:

- холемии (избыток желчных кислот в крови ингибирует липопротеинлипазу);
- СД1 (дефицит инсулина снижает активность липопротеинлипазы, а избыток глюкагона тормозит секрецию липопротеинлипазы);
- избытке СТГ (угнетается секреция липопротеинлипазы);

Табл. 20.2. Первичные (врожденные) гиперлипопротеинемии

Тип	Частота встречаемости, %	Повышение липопротеинов в крови	Патогенетическая основа	Риск атеросклероза
I	< 1%	Хиломикроны (ХМ)	Недостаточность липопротеинлипазы	Низкий
II	20%	ЛПНП	Дефект рецепторов к апопротеину В-100	Высокий
III	5%	ХМ, ЛППП	Дефектный аллель апопротеина Е	Высокий
IV	70%	ЛПОНП	Атипичные ЛПОНП (увеличено соотношение триглицеридов/апопротеин В-100)	Средний
V	5%	ХМ, ЛПОНП	Дефект апопротеина С-II	Умеренный

- избытке СЖК и моноглицеридов в крови (СЖК связываются с липопротеинлипазой, ослабляют ее взаимодействие с субстратом, уменьшают влияние апопротеина С-II).

Увеличение содержания в плазме липопротеинов одного или нескольких классов носит название *гипер*липопротеинемии. Уменьшение содержания в плазме липопротеинов разных видов носит название *гипо*липопротеинемии.

Различают ***первичные*** (врожденные — пять типов по Фредриксону, 1967) (*табл. 20.2*) и вторичные ***гиперлипопротеинемии.***

I тип гиперлипопротеинемии характеризуется гиперхиломикронемией, обусловленной недостаточностью липопротеинлипазы, обычно наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Заболевание проявляется в детском возрасте, наблюдаются гепатоспленомегалия и абдоминальные колики. При ограничении потребления длинноцепочечных жирных кислот прогноз благоприятный. Атеросклероз при I типе гиперлипопротеинемий не развивается.

II тип гиперлипопротеинемии отмечается выраженным повышением в крови ЛПНП из-за дефекта рецепторов ЛПНП. Заболевание носит название «семейная гиперхолестеринемия (множественная бугорчатая ксантома)», наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Встречаются два варианта: первый характеризуется повышенной концентрацией в крови ЛПНП при нормальном содержании ЛПОНП и триглицеридов, при втором в крови повышено содержание ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов. При первом варианте больные худощавы, при втором у больных наблюдается избыточная масса тела. Для заболевания характерны образование ксантом сухожилий, ксантоматозные изменения эндокарда. Рано появляющийся атеросклероз сосудов приводит к развитию ишемической болезни сердца, с риском смерти от инфаркта миокарда в детском возрасте.

III тип гиперлипопротеинемии характеризуется повышением содержания в крови хиломикронов и ЛППП. Наследуется по рецессивному типу из-за дефектного аллеля аполипопротеина Е, что приводит к нарушению связывания ЛПОНП

с рецептором. У больных наблюдаются ксантелазмы, коленные и локтевые ксантомы, раннее развитие атеросклероза.

IV тип гиперлипопротеинемии — семейная эссенциальная гиперлипемия наследуется по аутосомно-доминантному типу. Характеризуется избытком атипичных ЛПОНП, размер которых превышает нормальный. У больных наблюдаются ожирение, сахарный диабет и органные ангиопатии из-за выраженного атеросклероза.

V тип гиперлипопротеинемии характеризуется повышением в крови ЛПОНП и хиломикронов, наследуется полигенно. Клинически этот тип гиперлипопротеинемии проявляется у лиц старше 20 лет, отмечаются ожирение, эруптивные ксантомы, нередко возникают боли в животе. Толерантность к углеводам и жирам снижена. Иногда выявляется скрытый или умеренно выраженный сахарный диабет. Ишемическая болезнь сердца наблюдается реже, чем при гиперлипопротеинемиях II, III и IV типа.

Вторичные гиперлипопротеинемии фенотипически сходны с первичными гиперлипопротеинемиями. При гипотиреозе часто возникают проявления, соответствующие II типу гиперлипопротеинемии, но они исчезают вместе с симптомами заболевания после проведения специфической терапии. Подобная ситуация характерна и для нефротического синдрома, сопровождающегося проявлениями II типа гиперлипопротеинемии. Если лечебные мероприятия ведут к ликвидации основного заболевания, исчезают проявления гиперлипопротеинемии. При сахарном диабете возникают нарушения в обмене липидов и липопротеинов, соответствующие II, III или IV типу гиперлипопротеинемии. Злоупотребление алкоголем ведет к вторичным гиперлипопротеинемиям IV или V типа.

20.2.2. Гипо- и алипопротеинемии

Гипо- и алипопротеинемии — снижение или отсутствие липопротеинов одного из классов в плазме крови.

Из-за нарушений синтеза апопротеинов в печени могут наблюдаться не только гиперлипемии, но и дислипопротеинемии связанные со снижением в крови отдельных транспортных форм липидов.

Аальфалипопротеинемия (гипоальфалипопротеинемия, болезнь Тэнжи) наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В основе заболевания лежит нарушение синтеза аполипопротеина А. У больных наблюдается резкое снижение содержания в крови ЛПВП. Патогенез клинических проявлений болезни связан с нарушением обратного захвата холестерина в тканях. Несмотря на снижение содержания холестерина в плазме крови, у больных наблюдаются признаки избытка холестерина в тканях. Накопление холестерина в печени, селезенке и других лимфоидных органах вызывает гепатоспленомегалию и лимфаденопатию. Макрофаги фагоцитируют в тканях излишки холестерина с образованием ксантом. Могут развиваться катаракта, полинейропатия и ретинит. Миндалины из-за отложений холестерина окрашены в оранжево-желтый цвет. Характерно раннее развитие атеросклероза с риском развития инфарктов миокарда в детском возрасте.

Абеталипопротеинемия (гипобеталипопротеинемия, болезнь Бассена–Корнцвейга, акантоцитоз) наследуется по аутосомно-доминантному типу. В результате мутации нарушается синтез микросомального белка-переносчика (*microsomal triglyceride transfer protein,* MTP), необходимого для встраивания апопротеина B-100 в ЛПНП и ЛПОНП и апопротеина B-48 в хиломикроны. Характерно отсутствие в крови хиломикронов, ЛПОНП и ЛПНП. Абеталипопротеинемия манифестирует в детском или юношеском возрасте и проявляется стеатореей, задержкой психомоторного развития, прогрессирующим атаксическим синдромом с арефлексией, нарушением глубокой чувствительности и т.д., пигментной дегенерацией сетчатки и нарушением зрения, периферической невропатией, дизартрией. Важнейшим диагностическим признаком служит наличие в мазке крови большого количества измененных эритроцитов со «звездчатыми» краями — акантоцитов из-за нарушения липидного состава эритроцитарных мембран.

20.3. РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Атеросклероз — изменения внутренней оболочки артерий (интимы), включающие накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, отложение солей кальция и сопутствующие изменения средней оболочки (медии) в артериальной стенке (определение Всемирной организации здравоохранения).

Сужение просвета артерий за счет прогрессирования атеросклероза и последующая закупорка сосудов, сопровождающаяся ишемией тканей, является ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире.

Важно знать

Манифестация атеросклероза связана с нарушением процессов транспорта холестерина в артериальную стенку в составе ЛПОНП и ЛПНП и обратного захвата холестерина из артериальной стенки с помощью ЛПВП.

Факторы риска развития атеросклероза

1. Дислипидемии.
2. Курение.
3. Артериальная гипертензия.
4. Ожирение.
5. Гиподинамия.
6. Сахарный диабет.
7. Частые психоэмоциональные стрессы.
8. Пожилой возраст.
9. Мужской пол.

Дислипидемии, повышающие риск развития атеросклероза:

- повышение концентрации в крови ЛПОНП и ЛПНП;
- снижение содержания в крови ЛПВП;

- усиление экспрессии рецепторов ЛПНП в тканях;
- модификация липопротеинов.

Среди наиболее частых причин модификации липопротеинов выделяют перекисное окисление липидов и гликирование белков, входящих в состав липопротеинов.

Важно знать

Изменение строения и заряда на более отрицательный ЛПОНП и ЛПНП нарушает их взаимодействие с рецепторами апопротеинов В и Е на поверхности клеток, замедляет катаболизм этих липопротеинов, обусловливает развитие гиперлипопротеинемии и гиперхолестеринемии.

Важнейшую роль в повышении проатерогенных липопротеинов в плазме крови играют чрезмерное поступление экзогенного холестерина в организм с пищей и усиленный синтез холестерина в печени. В норме свободный холестерин, ингибируя фермент гидроксиметилглютарил-КоА-редуктазу (ГМГ-КоА-редуктазу), регулирует скорость синтеза холестерина в клетке.

Инсулин, половые и тиреоидные гормоны повышают активность ГМГ-КоА-редуктазы и синтез холестерина. Глюкокортикоиды и глюкагон подавляют активность фермента и синтез холестерина. Избыток холестерина этерифицируется в клетке ферментом ацил-КоА-холестеринацилтрансферазой. В плазме, коре надпочечников, атеросклеротической бляшке в основном содержится этерифицированный холестерин.

В результате нарушения транспорта холестерина возникает отложение этерифицированного холестерина в сосудистой стенке. Далее холестерин поглощается макрофагами с образованием ксантомных клеток (пенистых клеток).

Важно знать

ЛПВП могут выводить холестерин из ксантомных тканей и на начальных этапах процесс атерогенеза обратим.

Затем ксантомные клетки начинают выделять цитокины и факторы роста, которые стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов, а также синтез межклеточного компонента соединительной ткани. Кроме того, цитокины привлекают в зону формирования атеросклеротической бляшки тромбоциты, что приводит к развитию тромба на поверхности бляшки. Активированные клетки атеросклеротической бляшки начинают продуцировать активные формы кислорода, приводящие к вторичной альтерации клеток.

Важно знать

Неконтролируемый рост атеросклеротической бляшки приводит к окклюзии сосуда, с развитием тяжелой гипоксии ткани, вплоть до некроза.

20.4. СТЕАТОЗ ПЕЧЕНИ

Стеатоз печени (жировой гепатоз) проявляется в накоплении капель жира не менее чем в 50% печеночных клеток. Размеры капель достигают величины ядра гепатоцитов или превышают его.

Основные этиологические факторы стеатоза печени:

- токсические воздействия на печень (алкоголь, мышьяк, хлороформ);
- влияние лекарственных препаратов (кортикостероиды, цитостатики, антибиотики тетрациклинового ряда);
- дисбаланс пищевых факторов;
- эндокринно-метаболические нарушения (синдром Иценко—Кушинга, сахарный диабет);
- гипоксия (сердечно-сосудистая недостаточность, легочные заболевания).

При алкоголизме активируется поступление СЖК в печень, повышается этерификация жирных кислот за счет избытка глицерофосфата, снижается окисление жирных кислот, нарушаются сборка, внутриклеточный транспорт и секреция ЛПОНП. При активации перекисного окисления липидов и развитии аутоиммунных процессов повреждаются гепатоциты и нарушается структура ЛПОНП.

Основные механизмы развития стеатоза связаны с усиленным синтезом триглицеридов в гепатоцитах из-за:

- увеличенного поступление СЖК в печень;
- усиления синтеза и торможения утилизации жирных кислот в печени;
- снижения синтеза апопротеинов в печени и нарушения нормальной сборки ЛПОНП;
- затруднения экскреции ЛПОНП.

20.5. НАРУШЕНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНОГО ОБМЕНА ЛИПИДОВ

Нарушение обмена липидов в клетках организма нельзя рассматривать в отрыве от нарушения промежуточного обмена углеводов, глюкогенных аминокислот (лейцина и др.) и нуклеотидов в силу тесной интеграции обмена этих веществ. Центральное положение в этой интеграции занимает ацетил-КоА, образующийся при окислении жирных кислот, углеводов и некоторых аминокислот.

Нарушение промежуточного обмена липидов приводит, хотя и в разной степени, к развитию *кетоза,* который проявляется в повышении уровня кетоновых тел (ацетоуксусная кислота, β-гидроксимасляная кислота, ацетон) в крови (*кетонемия*) и выделении их в повышенном количестве с мочой (*кетонурия*).

Важно знать

Кетоновые тела — группа органических соединений, являющихся промежуточными продуктами жирового, углеводного и белкового обменов.

Они синтезируются в печени из ацетил-КоА, образующегося при окислении жирных кислот или при окислительном декарбоксилировании пирувата в процессе обмена глюкозы и ряда кетогенных аминокислот (лейцин, фенилаланин, тирозин, триптофан и др.).

В норме содержание кетоновых тел в крови составляет 0,1–0,6 ммоль/л, при кетозе оно возрастает до 10–20 ммоль/л. В моче в норме обнаруживаются следы кетоновых тел, при патологии за сутки кетоновых тел выделяется 1–10 г и более. Кетонемия возникает в тех случаях, когда скорость образования кетоновых тел превышает способность периферических тканей (сердце, легкие, почки, мышцы, нервная ткань) их утилизировать.

Клинические проявления кетонемии связаны с разнообразными расстройствами кислотно-основного равновесия (кетоацидозом), водно-электролитного обмена, функций периферической и особенно центральной нервной системы, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и выделительной систем.

Важно знать

Кетоацидоз — важнейший компонент патогенеза диабетической комы.

Причины кетоза:

1. Дефицит углеводов в организме. Сахарный диабет, голодание, лихорадка, тяжелая мышечная работа ведут к сокращению запасов гликогена в печени. При недостатке инсулина нарушается утилизация глюкозы и возникает недостаток энергии в тканях. Соответствующие импульсы направляются в метаболические центры ЦНС. Происходит усиление липолиза, избыток неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) поступает в печень, где возрастает синтез кетоновых тел. Но при дефиците углеводов тормозится использование ацетил-КоА в цикле трикарбоновых кислот, так как все метаболически доступные ресурсы организма превращаются в глюкозу крови, следовательно, развивается кетоз.
2. Стресс, при котором вследствие активации симпатической нервной системы происходит истощение углеводных резервов организма и развивается кетоз. Кроме того, при стрессе в результате повышения продукции глюкокортикоидов идет усиленный распад белков и образование кетоновых тел из кетогенных аминокислот.
3. При поражениях печени токсикоинфекционными факторами нарушается ее способность синтезировать и откладывать гликоген, происходит избыточное поступление в печень НЭЖК и развитие кетоза.
4. Дефицит витамина Е, замедляющего окисление высших жирных кислот.
5. Подавление окисления кетоновых тел в цикле Кребса наблюдается при гистотоксической гипоксии, нарушении окисления углеводов в тканях (диабет), избытке аммонийных солей (печеночная и уремическая кома). Цикл Кребса прерывается избытком аммиака, который кетоглутаровую кислоту путем аминирования переводит в глутаминовую, тормозит окисление пировиноградной кислоты и ацетил-КоА, их обмен переключается на ацетоуксусную кислоту.
6. Гликогенозы 1, 2 и 4 типов. Недостаточное поступление глюкозы из печени в кровь ведет к дефициту ее в тканях и нарушению окисления кетоновых тел.

7. Нарушение ресинтеза кетоновых тел в высшие жирные кислоты при недостатке источников водорода, необходимого для гидрирования кето- и ненасыщенных жирных кислот (НАДФ H_2). Резко выраженный кетоз приводит к интоксикации организма (ЦНС), нарушается электролитный баланс из-за потери натрия с мочой (натрий образует соли с ацетоуксусной и β-гидроксимасляной кислотами), развивается *ацидоз*. Уменьшение содержания натрия в крови может вызвать вторичный альдостеронизм. Все это характеризует диабетическую кому.

20.6. НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ЛИПИДОВ В ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Ожирение — увеличение массы тела за счет жировой ткани.

Жировая ткань может откладываться как в местах физиологических отложений, так и в области молочных желез, бедер, живота.

В настоящее время ожирение рассматривается как хроническое обменное заболевание, возникающее в любом возрасте, проявляющееся избыточным увеличением массы тела преимущественно за счет чрезмерного накопления жировой ткани, сопровождающееся увеличением случаев общей заболеваемости и смертности населения. Заболеваемость ожирением в цивилизованном обществе резко растет, несмотря на отсутствие изменений в генетическом пуле, т.е. независимо от наследственных факторов.

В качестве критерия величины избытка массы тела применяют *индекс Кетле — индекс массы тела* (*ИМТ*), который вычисляют путем деления массы тела, выраженной в килограммах, на квадрат роста в метрах (*табл. 20.3*).

Повышенный ИМТ — фактор риска для сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, нарушений опорно-двигательной системы, онкологических заболеваний. Максимальная продолжительность жизни отмечена у людей с ИМТ = 24.

Существуют и другие формулы для определения идеальной массы тела для людей, отличающихся по конституции, полу, возрасту, росту, образу жизни и другим параметрам.

Табл. 20.3. Интерпретация показателей индекса массы тела по рекомендациям ВОЗ

ИМТ	Соответствие между массой человека и его ростом
16 и менее	Выраженный дефицит массы тела
16–18,5	Недостаточная масса тела
18,5–24,9	Норма
25–29,9	Избыточная масса тела
30–34,9	Ожирение первой степени
35–39,9	Ожирение второй степени
40 и более	Ожирение третьей степени

Классификация ожирения

По состоянию жировых клеток:

- гипертрофическая (увеличение объема жировых клеток) форма;
- гиперпластическая (увеличение количества жировых клеток) форма.

По закономерностям отложения жира в тканях:

- Андроидное ожирение. Абдоминальный, или андроидный, или верхний, тип ожирения характеризуется избыточным отложением жировой ткани в области живота и верхней части туловища. Фигура становится похожей на яблоко. Ожирение типа «яблоко» чаще встречается у мужчин и считается наиболее опасным для здоровья. Именно при этом типе чаще развиваются такие заболевания как сахарный диабет, артериальная гипертония, инфаркты и инсульты.
- Гиноидное ожирение. Гиноидный, или бедренно-ягодичный, или нижний, тип ожирения характеризуется развитием жировой ткани преимущественно в области ягодиц и бедер. Фигура по форме напоминает грушу. Ожирение типа «груши» часто встречается у женщин и, как правило, сопровождается развитием заболеваний позвоночника, суставов и вен нижних конечностей.

По этиологии различают церебральное, гормональное и алиментарно-конституциональное ожирение.

Церебральное ожирение может развиться при нарушениях в передних отделах коры больших полушарий, лимбической системе, гипоталамусе, ретикулярной формации у больных с травмой головного мозга, после перенесенного менингита или энцефалита, при внутричерепной гипертензии и опухолях головного мозга. Патогенез церебрального ожирения представлен на схеме (*рис. 20.3*).

Гормональное ожирение связано с нарушением концентрации в крови гормонов, регулирующих обмен липидов.

Необходимо запомнить

Ожирение развивается при избытке инсулина, глюкокортикоидов и дефиците катехоламинов, глюкагона, АКТГ, меланоцитостимулирующего гормона (МСТ), СТГ, тиреоидных и половых гормонов.

Жировая ткань является инсулинозависимой. При избытке инсулина развивается усиленное поступление глюкозы в адипоциты. Развитие ожирения обусловлено:

- угнетением липолиза (снижается активность гормоночувствительной липазы);
- активацией липогенеза (повышается поглощение глюкозы жировой тканью, синтез жирных кислот и триглицеридов из продуктов углеводного обмена);
- стимуляцией захвата жира путем пиноцитоза жировой тканью;
- повышением аппетита и возбуждением центра голода гипоталамуса (снижается уровень глюкозы в крови).

При дефиците *тиреоидных гормонов* снижаются потребление кислорода и окисление СЖК, триглицериды накапливаются в жировых депо; снижается активность симпатической нервной системы и адреналина, угнетается липолиз, что объясняет склонность к ожирению.

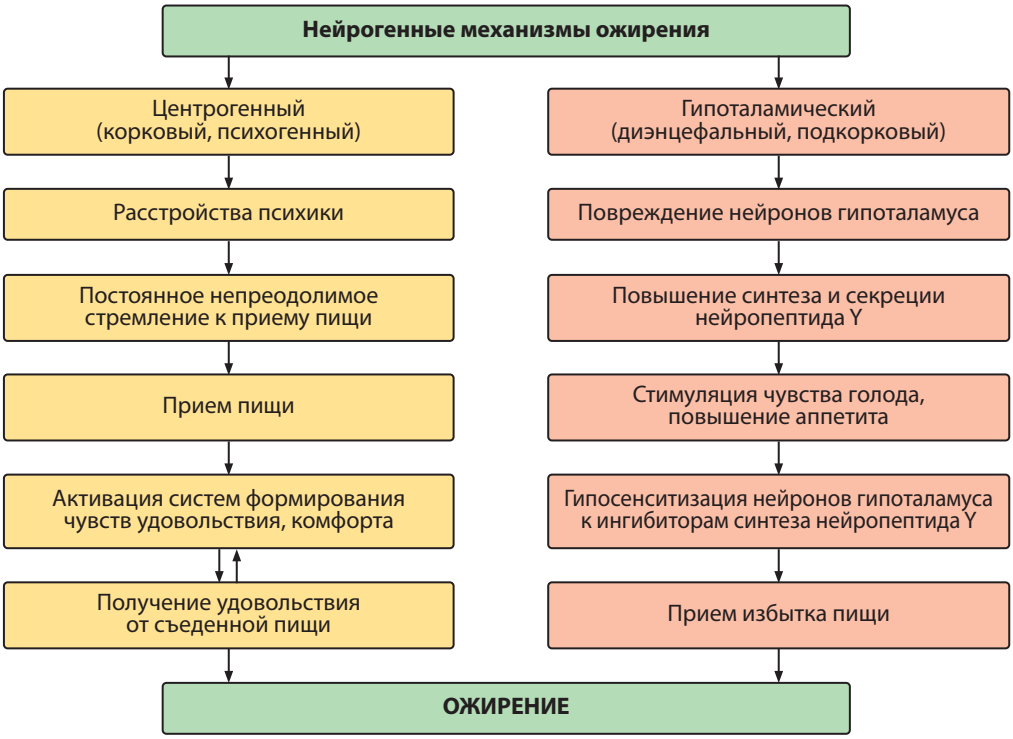


Рис. 20.3. Патогенез церебрального ожирения

При избытке *глюкокортикоидов* возникает ожирение по верхнему типу, механизм которого включает следующие звенья:

- жировая клетчатка перераспределяется в висцеральную область: здесь много глюкокортикоидных и андрогенных рецепторов, при стимуляции которых активируется адипогенез;
- развивается лептинорезистентность и инсулинорезистентность;
- возникает гипергликемия; как следствие, повышается секреция инсулина и снижается чувствительность центра насыщения в гипоталамусе, повышаются аппетит и потребление пищи;
- угнетаются действие СТГ, окисление и мобилизация жира из депо.

При дефиците *адреналина, глюкагона* и *СТГ* снижается активность гормоночувствительной липазы, угнетается липолиз триглицеридов.

Алиментарно-конституциональное ожирение (основные патогенетические факторы):

- повышенное потребление углеводов и жиров, превышающее энергетическое расходование жира;
- недостаточное использование жира депо как источника энергии;
- избыточное образование липидов из углеводов.

У части больных с ожирением развитие заболевания связано с наследственными дефектами рецепторов или гормонов, регулирующих пищевое поведение, таких как

лептин, грелин, нейропептид Y. Однако у большинства людей отсутствует моногенное наследование ожирения. Причины избыточной массы тела, прежде всего, кроются в особенностях стиля жизни и пищевого поведения. Переедание может быть следствием повышенного аппетита из-за низкой возбудимости центра насыщения и/или повышенной возбудимости центра голода.

Патогенез. При ожирении нарушаются регуляторные взаимоотношения между жировой тканью и пищевым центром в гипоталамусе. Адипоциты секретируют пептидный гормон *лептин,* который у здоровых людей подавляет аппетит, пищевое поведение, липогенез и активирует липолиз. При увеличении массы адипоцитов повышается секреция лептина, но развивается лептинорезистентность, которая сопровождается повышенным аппетитом и пищевым поведением, превышающим энергозатраты. В свою очередь, развившаяся из-за ожирения инсулинорезистентность приводит к гипергликемии и усиленному поступлению глюкозы в адипоциты и дальнейшему увеличению липогенеза в адипоцитах. На *рис. 20.4* представлен предполагаемый механизм ожирения при переедании на фоне гиподинамии.

При ожирении нарушается секреторная функция адипоцитов. Они в избытке выделяют лептин, ФНО-*α,* СЖК, ИЛ-6, антитело-II (АТ-II) и ряд других биологически активных веществ. Под влиянием этих соединений у больных ожирением развивается *метаболический синдром,* к основным клиническим проявлениям которого относят дислипидемию, ранний атеросклероз и ишемическую болезнь сердца, абдоминально-висцеральное ожирение, артериальную гипертензию, инсулинорезистентность (*см. ниже*).

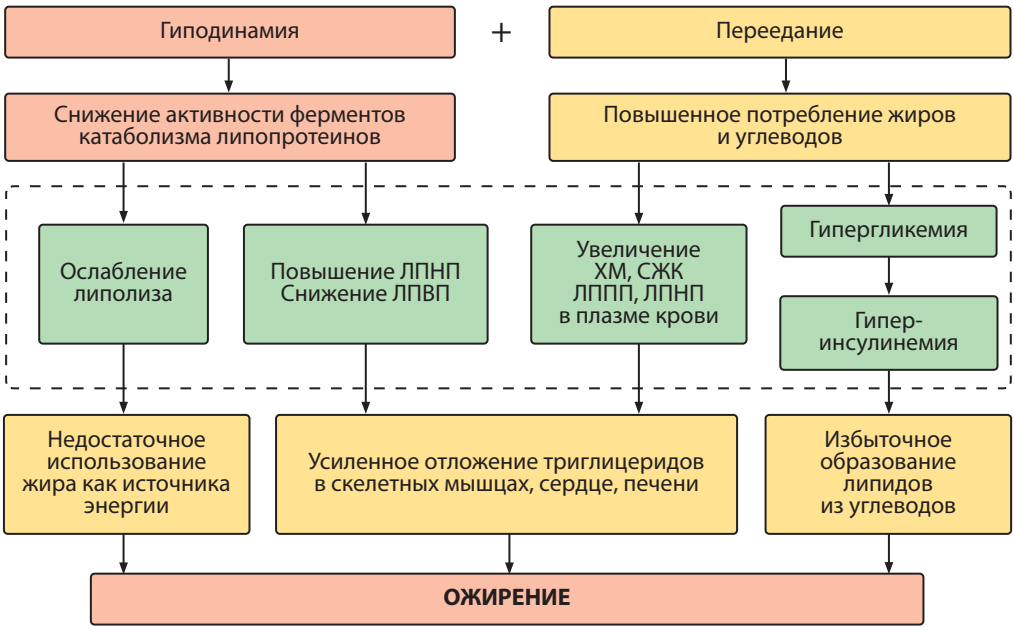


Рис. 20.4. Предполагаемая схема патогенеза алиментарного ожирения

Резюме

Нарушение переваривания и всасывания липидов в пищеварительном тракте

Нарушения липидного обмена играют ведущую роль в развитии заболеваний, лидирующих как причины смерти и инвалидизации больных, таких как атеросклероз, метаболический синдром.

Нарушение транспорта липидов и их утилизации тканями

Гиперлипемии — увеличение концентрации нейтральных жиров (триглицеридов) в крови свыше 2 ммоль/л. Выделяют алиментарную, транспортную и ретенционную гиперлипемии.

Гиперлипопротеинемии — увеличение содержания в плазме липопротеинов одного или нескольких классов. Выделяют гиперлипопротеинемии, характеризующиеся гиперхиломикронемией (I тип), выраженным повышением в крови ЛПНП (II тип), повышением содержания в крови хиломикронов и ЛПОП (III тип), избытком атипичных ЛПОНП (IV тип), повышением в крови ЛПОНП и хиломикронов (V тип).

Гипо- и алипопротеинемии — снижение или отсутствие липопротеинов одного из классов в плазме крови. Из-за нарушений синтеза апопротеинов в печени могут наблюдаться не только гиперлипемии, но и дислипопротеинемии, связанные со снижением в крови отдельных транспортных форм липидов.

Роль нарушений липидного обмена в патогенезе атеросклероза

Атеросклероз — изменения внутренней оболочки артерий (интимы), включающие накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, отложение солей кальция и сопутствующие изменения средней оболочки (медии) в артериальной стенке. В результате нарушения транспорта холестерина возникает отложение эстерифицированного холестерина в сосудистой стенке. Активированные клетки атеросклеротической бляшки начинают продуцировать активные формы кислорода, приводящие к вторичной альтерации клеток. Неконтролируемый рост атеросклеротической бляшки приводит к окклюзии сосуда с развитием тяжелой гипоксии ткани, вплоть до некроза.

Стеатоз печени

Стеатоз печени — жировой гепатоз, проявляющийся в накоплении капель жира не менее чем в 50% печеночных клеток.

Нарушение обмена липидов в жировой ткани

Ожирение — увеличение массы тела за счет жировой ткани. Различают церебральное, гормональное и алиментарно-конституциональное ожирение. При ожирении нарушается секреторная функция адипоцитов. Они в избытке выделяют лептин, ФНО-*α*, СЖК, ИЛ-6, АТ-II и ряд других биологически активных веществ. Под влиянием этих соединений у больных ожирением развивается *метаболический синдром, к* основным клиническим проявлениям которого относят дислипидемию, ранний атеросклероз и ишемическую болезнь сердца, абдоминально-висцеральное ожирение, артериальную гипертензию, инсулинорезистентность.

Вопросы и задачи для повторения

1. Виды гиперлипемий.
2. Факторы риска для развития атеросклероза.
3. Атерогенные липиды крови.
4. Виды ожирения по этиологии.
5. Роль макрофагов и тромбоцитов в формировании атеросклеротической бляшки.
6. Заболевания, для которых ожирение является фактором риска.
7. Гормоны, стимулирующие мобилизацию жира из жировых депо.

Задача 1

У пациентов К., 45 лет, и М., 45 лет, при обследовании выявлена дислипопротеидемия.

У пациента К. в крови повышено содержание общего холестерина, холестерина ЛПНП и ЛПВП.

У пациента М. в крови повышено содержание общего холестерина, холестерина ЛПНП и понижено содержание холестерина ЛПВП.

1. У кого из обследуемых выше вероятность развития атеросклеротического процесса? Объясните почему.
2. Какую роль в транспорте холестерина играют ЛПНП и ЛПВП и характерные для них апопротеиды?
3. Как определяется холестериновый коэффициент и о чем он свидетельствует?

Задача 2

Пациент К., 30 лет, плотно пообедал, потребив при этом много жиров и углеводов, и прилег отдохнуть.

Пациент Н., 30 лет, совершил 10-километровую пробежку и отправился в душевую.

1. Активация какой из липаз будет происходить в организме каждого из них?
2. Назовите виды гиперлипидемий, которые разовьются у этих субъектов. Объясните механизм развития.
3. Укажите возможные последствия гиперлипидемии.

Метаболический синдром

21

21.1. Структурные и функциональные особенности инсулиновых рецепторов 486
21.2. Понятие об инсулинорезистентности 489
21.3. Ожирение как звено патогенеза метаболического синдрома 490
21.4. Патогенез дислипопротеинемии, артериальной гипертензии и роль эндотелиальной дисфункции при метаболическом синдроме 493
21.5. Метаболический синдром и нарушения гемостаза, пуринового обмена, функции печени, реактивности дыхательных путей 495
21.5.1. Метаболический синдром и нарушения гемостаза 495
21.5.2. Подагра как заболевание, ассоциированное с инсулинорезистентностью 497
21.5.3. Метаболический синдром и патология печени и желчевыводящих путей 497
21.5.4. Метаболический синдром и бронхиальная астма 498
21.6. Стоматологические проявления метаболического синдрома 499
21.7. Метаболический синдром у детей 501
21.7.1. Принципы лечения метаболического синдрома у детей 501
21.8. Принципы профилактики и терапии метаболического синдрома 502
Вопросы и задачи для повторения 504

Метаболический синдром — это комплекс метаболических и гормональных нарушений, связанных с увеличение массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину, гиперинсулинемией, гипергликемией, который нарушает углеводный, липидный, пуриновый обмен, а также вызывает артериальную гипертензию.

Этот термин имеет следующие синонимы: синдром X, метаболический синдром X, синдром Reaven.

По определению экспертов Всемирной организации здравоохранения (1999): **метаболический синдром** — это комплекс взаимосвязанных и модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета типа 2.

Метаболический синдром включает в себя следующие состояния:

1) висцеральное (абдоминальное — в области живота) ожирение;
2) инсулинорезистентность при высоком уровне инсулина (гиперинсулинемия);
3) гипергликемия;
4) дислипидемия (повышение содержания триглицеридов и/или снижение содержания холестерина ЛПВП);
5) артериальная гипертензия;
6) нарушенная толерантность к глюкозе или СД2.

Необходимо запомнить

К главному критерию диагноза метаболического синдрома относят абдоминальное ожирение, без которого данный диагноз является невозможным.

Выделяют также другие состояния и заболевания, ассоциированные с метаболическим синдромом, но в силу сложных патогенетических связей и более редкого развития они не входят в основные критерии. В эту группу относят атеросклероз, гиперкоагуляционные состояния, гиперурикемию и подагру, неалкогольную жировую болезнь печени и холестеатоз желчного пузыря, бронхиальную астму.

Необходимо запомнить

Главный этиологический фактор метаболического синдрома — врожденная или приобретенная инсулинорезистентность (ИР).

Все клинические проявления этого синдрома обусловлены как непосредственно снижением эффектов инсулина, так и вторичными нарушениями.

21.1. СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИНСУЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Инсулин служит не только главным гормоном, регулирующим углеводный обмен. Кроме того, он играет ведущую роль в росте и дифференцировке клеток. Это становится ясно при изучении механизмов реализации эффектов инсулина с помощью внутриклеточных посредников.

Рецепторы к инсулину являются лигандактивируемыми тирозиновыми протеинкиназами, представляющие собой комплекс, состоящий из четырех субъединиц, включающий две α- и две β-субъединицы: α-субъединицы служат внеклеточными гормонсвязывающими доменами, а β-субъединицы — трансмембранными белками, присоединены к α-субъединицам дисульфидными мостиками и образуют трансмембранный домен и часть рецептора, находящуюся в цитоплазме (*рис. 21.1*).

После соединения α-субъединицы рецептора с инсулином активируется фермент тирозинкиназа, которая находится на внутриклеточной части β-субъединицы, что приводит к аутофосфорилированию инсулинового рецептора. В результате аутофосфорилирования увеличивается тирозинкиназная активность рецептора, которая играет ведущую роль в передаче гормонального сигнала. Генетические нарушения инсулиновых рецепторов, например полиморфизм гена АТФ-связывающего фрагмента или замены тирозина в основных точках аутофосфорилирования, приводит к полному отсутствию или значительному снижению стимулированной инсулином киназной активности и невозможности запуска клеточного ответа.

После активации рецептор передает сигнал на другие молекулы путем их фосфорилирования. Это приводит к запуску нескольких различных сигнальных путей, регулирующих рост и метаболические процессы в клетке. При этом наблюдается привязывание различных путей к различным элементам внутри клетки (компартментализация). Эти механизмы объединены посредством докинг-белков (*docking*), наиболее изучен из которых субстрат инсулинового рецептора 1 (ИРС, *англ.* IRS-1).

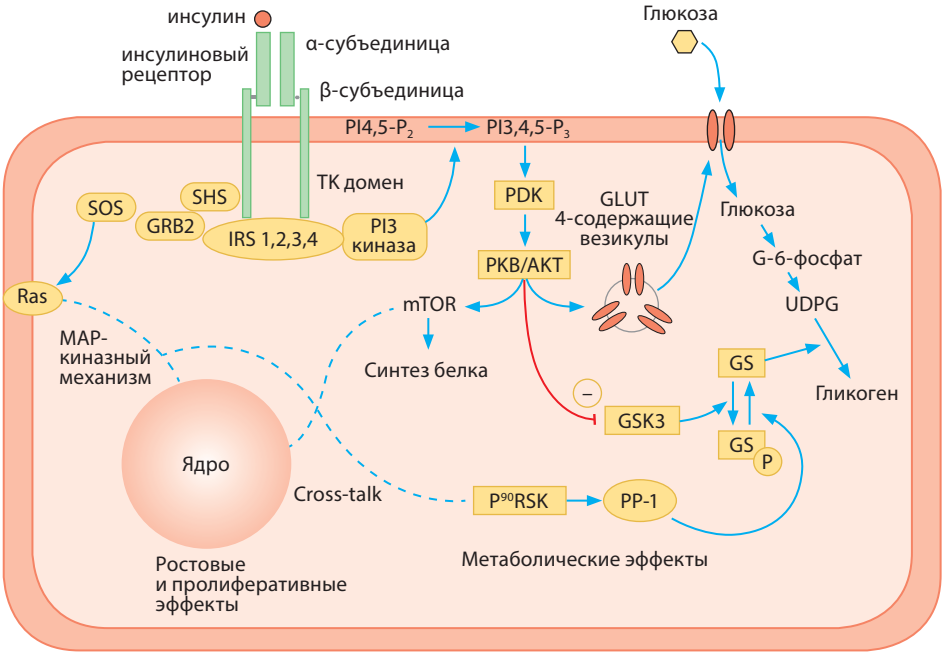


Рис. 21.1. Механизмы реализации эффектов инсулина

Посредством IRS-1 происходит активация фосфатидилинозитол-3-киназы, играющей важнейшую роль в процессах транспорта глюкозы, синтеза гликогена, биосинтеза белка. Фосфатидилинозитол-3-киназа — это димерный белок, состоящий из двух субъединиц: регуляторной (R) и каталитической (C). Регуляторная субъединица имеет массу 85 кД (p85) и содержит два SH_2-домена, которыми она соединяется с тирозинфосфорилированной последовательностью белка IRS-1. Находящаяся в цитозоле протеинкиназа B подходит и закрепляется на вновь образованном компоненте клеточной мембраны. После закрепления на мембране происходит ее активация путем фосфорилирования под действием двух протеинкиназ (PDK1 и Ser 473). Активированная протеинкиназа B отходит от мембраны обратно в цитозоль, где фосфорилирует внутриклеточные белки. Одним из таких белков является протеинкиназа mTOR. После фосфорилирования белок mTOR активируется и фосфорилирует белки-мишени, регулирующие процесс трансляции. Одним из них является белок 4E-BPI, который служит ингибитором трансляции и протеин S6 KI, активирующий трансляцию. В результате ингибитор трансляции инактивируется, а активатор, наоборот, усиливает свою функцию. Еще одна цель протеинкиназы B: киназа гликогенсинтазы 3 (GSK-3). Под влиянием протеинкиназы B она фосфорилируется и инактивируется. В результате она теряет способность фосфорилировать другие регуляторные белки, среди которых имеется фактор инициации трансляции (eIF) 2B. В дефосфорилированном состоянии этот белок активируется, что увеличивает активность синтеза белка.

Таким образом, инсулин стимулирует синтез белка при участии протеинкиназы B через белок mTOR и через киназу гликогенсинтазы.

Под контролем GSK-3 находится фермент гликогенсинтаза. При фосфорилировании этого фермента он инактивируется. После того как протеинкиназа B фосфорилирует GSK-3 и подавляет ее активность, гликогенсинтаза переходит в дефосфорилированное состояние, становится активной и запускает синтез гликогена.

GSK-3, локализуясь на митохондриях, служит ключевым элементом, ответственным за индукцию неспецифической проницаемости митохондрий, и, как следствие, утрату ими мембранного потенциала. Блокада GSK-3, как результат активации инсулинового рецептора, не только стимулирует активность трансляции и синтеза гликогена, но и увеличивает резистентность клеток к повреждающим факторам, приводящим к увеличению неспецифической проницаемости мембраны митохондрий. Например, при гипоксии уменьшается выход цитохрома C за пределы митохондрий, что приводит к активации каспазы 9 и инициации апоптоза. Таким образом, активация протеинкиназы B служит также важным антиапоптогенным механизмом.

Включение MAP-киназного (Ras-опосредованного) сигнального пути при активации инсулинового рецептора также осуществляется с участием субстрата инсулинового рецептора.

Он взаимодействует с адапторным белком Grb-2 (*growth factor receptor-bound-protein*), который имеет как домен SH_2, позволяющий ему связываться с фосфорилированным тирозином, так и два SH_3-домена, обеспечивающих его связь с пептидом, обогащенным пролином. Такую последовательность также имеет цитоплазматический белок SOS-1. Присоединяясь к мультибелковому комплексу, локализованному на внутренней поверхности цитоплазматической мембраны, белок SOS-1 обеспечивает активацию Ras через замену гуанозиндифосфата на гуанозинтрифосфат (см. *рис. 21.1*).

Активированный Ras запускает фосфорилирование ферментов с протеинкиназной активностью. Конечный результат этого процесса заключается в образовании двух цитоплазматических MAP-киназ: MAPK-ERK1 и ERK2 (*extracellular signal-regulated proteinkinases 1* и *2*), которые перемещаются в ядро клетки, где активируют ключевой фактор транскрипции AP-1. Он представляет собой комплекс белков из семейства Fos и Jun. Гены, кодирующие их, относятся к протоонкогенам c-fos и c-jun. Они могут взаимодействовать между собой с образованием множества гомо- и гетеродимеров, связывающихся с определенными участками ДНК и стимулирующих синтез РНК на основе этих участков. В результате активации генов, в том числе гена циклина D1, происходит синтез белков, необходимых для репликации ДНК и последующего клеточного деления. Кроме того, усиливается общий синтез белка, так как при каждом цикле удвоения воспроизводятся все клеточные структуры.

Инсулин индуцирует синтез *de novo* гликогенсинтазы, пируваткиназы и других ферментов гликолиза. Он также способен подавлять синтез ключевых ферментов глюконеогенеза.

21.2. ПОНЯТИЕ ОБ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Инсулинорезистентность — нарушение обмена, которое возникает вследствие наследственного или приобретенного снижения биологических эффектов инсулина, что в первую очередь приводит к нарушению углеводного обмена в виде гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии.

Согласно современным представлениям, в основе развития метаболического синдрома лежит *первичная наследственно обусловленная инсулинорезистентность* (*рис. 21.2*).

Инсулинорезистентность имеет экзогенные и эндогенные причины.

К экзогенным причинам относят гиподинамию, нарушение диеты со склонностью к перееданию и употреблению пищи, богатой непредельными жирами, холестерином, легкоусвояемыми углеводами, хронический стресс.

К эндогенным причинам относят наследственные дефекты синтеза и секреции инсулина, другие эндокринопатии, наследственные нарушения пищевого поведения, обмена липидов и холестерина, нарушение продукции адипокинов — гормонов жировой ткани.

К наследственным нарушениям, ведущим к инсулинорезистентности, относятся дефекты реализации следующих генов:

- Ген инсулинового рецептора, многие известные мутации которого нарушают его функцию.
- Гены белков семейства субстратов инсулинового рецептора 1 и 2 (ИРС-1 и ИРС-2) — белков, играющих ключевую роль в передаче инсулинового сигнала.
- Гены фосфатидилинозитол-3-киназы (PI-3-киназы), нарушения функций которых приводят к снижению чувствительности к инсулину.
- Ген ФНО-α, полиморфизм которого обнаруживает связь с различными рисками инсулинорезистентности.
- Ген рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами (PPAR-γ), так как в некоторых исследованиях показана связь его полиморфизма с ри-

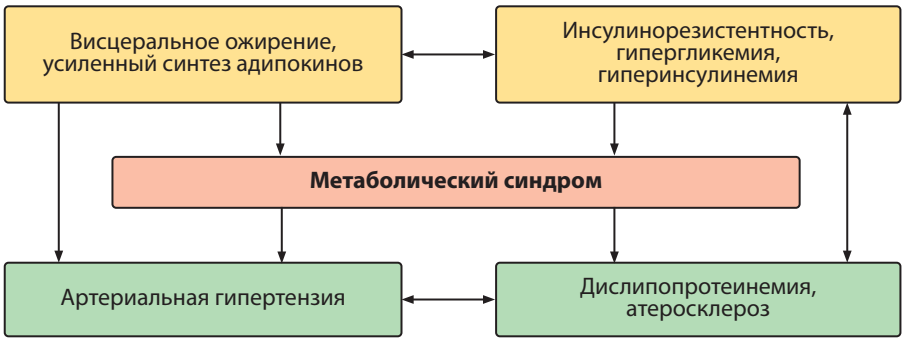


Рис. 21.2. Патогенез метаболического синдрома

ском развития инсулинорезистентности и абдоминального ожирения, а также увеличение тяжести течения заболевания.
- Ген АПФ, для которого продемонстрирована связь полиморфизма с развитием метаболического синдрома среди пациентов, считающих себя практически здоровыми.
- Гены белков-транспортеров глюкозы.

Наследование инсулинорезистентности у близнецов варьирует от 47 до 66%, в связи с чем можно сделать вывод о том, что наследственность является только одним из звеньев патогенеза этого заболевания. Важную роль играют и приобретенные факторы. Так, стойкая гипергликемия может развиться вследствие нарушения утилизации глюкозы инсулинозависимыми тканями (мышечной и жировой).

Таким образом, инсулинорезистентность при метаболическом синдроме может возникнуть вследствие нарушения активности одного или нескольких генов, которые влияют на следующие процессы:

1. Снижение количества рецепторов к инсулину в инсулинозависимых тканях.
2. Снижение чувствительности рецепторов инсулина.
3. Нарушение передачи внутриклеточного сигнала от рецептора к внутриклеточным эффекторам, которое чаще всего носит наследственный характер и обусловлено полиморфизмом генов трансдукторов инсулина.

Гипергликемия, возникающая вследствие инсулинорезистентности, в свою очередь, *приводит к ряду нарушений*.

1. Гликирование белков, способствующее изменению их биологических свойств, повышению вероятности аутоиммунного поражения и вязкости крови.
2. Повышение клубочковой фильтрации в почках параллельно с ростом трансгломерулярного градиента давления, что приводит к накоплению белка в мезангии и развитию интракапиллярного гломерулосклероза, микроальбуминурии, а затем протеинурии.
3. Развитие периферической полинейропатии, которая связана с нарушением миелиновых оболочек нервов. Избыточное поступление глюкозы в нейроны приводит к повышению образования сорбита и фруктозы. Сорбит накапливается в цитозоле клеток, что приводит к повышению осмотического давления в них, гипергидратации и дисфункции.
4. Дисфункция эндотелия — снижение вазодилатационного потенциала эндотелия при усилении напряжения сдвига, связанное как со снижением сосудорасширяющих факторов, так и со снижением чувствительности к ним гладких миоцитов.
5. Усиление метаболизма арахидоновой кислоты.
6. Повышение уровня свободных радикалов.

21.3. ОЖИРЕНИЕ КАК ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Считается, что одним из главных симптомов в развитии и прогрессировании метаболического синдрома является абдоминальное ожирение.

Абдоминальный (или андроидный, центральный) **тип ожирения** характеризуется расположением основной массы жира в брюшной полости, на передней брюшной стенке, туловище, шее и лице.

Распределение жировой ткани в организме подвержено генетическому контролю. Избыточное отложение жировой ткани по центральному типу развивается обычно после 30 лет, что, вероятно, связано с возрастным повышением активности гипоталамуса и, в частности, системы АКТГ-кортизол. Это подтверждается достоверным увеличением суточной экскреции метаболитов кортизола у лиц с андроидным ожирением не только по сравнению со здоровыми людьми, но и с больными с гиноидным типом ожирения, при котором основная масса жировой ткани откладывается на ягодицах, бедрах. Имеются также данные о снижении активности гормоночувствительной липазы у этих лиц.

Избыток жировой ткани в абдоминальной области, нейрогормональные нарушения, сопутствующие абдоминальному ожирению, играют важную роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности и связанных с ней метаболических расстройств.

Жировая ткань организма человека состоит из адипоцитов. Адипоциты развиваются из клеток-предшественников, которые называются *преадипоцитами.* Одной из важных особенностей адипоцитов является способность к увеличению объема клетки в 27–40 раз. С одной стороны, увеличение объема жировых клеток сопровождается уменьшением плотности инсулиновых рецепторов на их поверхности и, соответственно, увеличением их инсулинорезистентности. Повышенная концентрация инсулина ведет к усилению процесса синтеза жиров и блокированию их распада. С другой стороны, инсулинорезистентность жировой ткани проявляется в резистентности к антилиполитическому действию инсулина, приводящей к накоплению СЖК и глицерина. СЖК в больших количествах поступают в воротную вену и печень. Это приводит к уменьшению связывания гепатоцитами инсулина, его деградации и развитию инсулинорезистентности в печени, а также к торможению супрессивного действия инсулина на глюкогенез и системной гиперинсулинемии, которая способствует развитию периферической инсулинорезистентности.

Важнейшую роль в патогенезе метаболического синдрома играет резкое усиление выделения в кровь биологически активных веществ, образующихся в адипоцитах (адипокинов). Скорость их синтеза и секреции напрямую зависит от объема жировой ткани.

Наиболее важны следующие *адипокины*:

1. *Адипонектин* — гликопротеин, который усиливает эффекты инсулина в тканях (утилизация глюкозы, триглицеридов в мышцах), ослабляет эффекты кортизола (глюконеогенез). Адипонектин синтезируется в основном адипоцитами висцерального жира, его секреция стимулируется инсулином. Основная роль заключается в регуляции уровня глюкозы и расщепления жирных кислот. Его уровень снижается при ожирении и коррелирует с выраженностью инсулинорезистентности. Есть данные, что адипонектин защищает организм человека от гипергли-

кемии, атеросклероза и инсулинорезистентности, угнетая синтез глюкозы в печени. Чем выше его уровень, тем меньше вероятность развития СД2 независимо от массы тела.

2. *Лептин* — пептид, который воздействует на рецепторы центра насыщения в гипоталамусе, подавляет аппетит, повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, подавляет депонирование липидов. Уровень лептина влияет на возможность зачатия и более экономный обмен веществ при голодании. Лептин, который называют *гормоном насыщения,* регулирует длительность интервалов между приемом пищи. При снижении уровня лептина активируется центр голода. Однако при ожирении эта зависимость оказывается утраченной, что обозначается термином лептинорезистентность. Дефицит лептина или лептинорезистентность приводят к повышению аппетита, в связи с этим снижается чувство насыщения, и в крови у больных постоянно поддерживается высокий уровень глюкозы. В ответ на это происходит выброс инсулина, стимулируется липогенез в жировой ткани, накапливается висцеральный жир. Как известно, хроническая гипергликемия служит главным патогенетическим звеном инсулинорезистентности. Кроме этого, повышение содержания лептина в крови на фоне лептинорезистентности приводит к повышению артериального давления.

3. *ФНО-α* — цитокин, один из медиаторов ООФ, он тормозит дифференцировку адипоцитов, тормозит липопротеинлипазу, способствуя развитию ретенционной гиперлипедемии, снижает эффекты адипонектина. Увеличение массы тела сопровождает увеличение уровня ФНО-*α.* Он в свою очередь угнетает активность тирозинкиназы, рецептора инсулина, тормозит фосфорилирование его субстрата, в результате снижается экспрессия *glut*-белков, которые являются внутриклеточными переносчиками глюкозы.

4. *ИЛ-6* — более трети этого цитокина синтезируется жировой тканью, в основном висцеральной; он стимулирует липолиз, тормозит липогенез, снижает секрецию адипонектина, снижает активность рецепторов к инсулину. ИЛ-6 и ФНО-*α* при ожирении способствуют развитию хронического субпорогового ООФ.

5. *Ингибитор активатора плазминогена 1* (ИАП-1) — ингибитор фибринолиза, опосредующий синдром гиперкоагуляции при ожирении и инсулинорезистентности. Секреция ИАП-1 пропорциональна массе жировой ткани.

6. *Компоненты РААС* — ангиотензиноген, ангиотензин I, II, АПФ. Увеличение рецепторов к АТ-II пропорционально усиливает липогенез, глюконеогенез — их экспрессия увеличивается при ожирении, снижается при голодании.

7. *Резистин* — ингибирует эффекты инсулина, его повышенные уровни у мышей ассоциированы с инсулинорезитентностью. У человека эта зависимость менее четкая.

8. *Оментин* — пептид, выделяемый висцеральными жировыми клетками, усиливает эффекты инсулина.

9. *Апелин* — выделяется жировыми и эндотелиальными клетками, его высокие уровни ассоциированы с ожирением, развитием воспаления.

10. *Адипсин* — протеин, стимулирующий ацилирование и синтез жирных кислот из глюкозы. Адипсин служит стимулятором гипоталамического центра голода,

и при его избытке возникают постоянная стимуляция аппетита и переедание. Белок, стимулирующий ацилирование, усиливает синтез триглицеридов и ингибирует липазу.

В жировых клетках присутствует фермент ароматаза, который участвует в преобразовании андрогенов в эстрогены.

Таким образом, развитие висцерального ожирения приводит к развитию инсулинорезистентности, развитию дислипопротеинемии, повышению артериального давления и другим нарушениям гомеостаза, характерным для метаболического синдрома.

21.4. ПАТОГЕНЕЗ ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИИ, АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Дислипидемия сопутствует инсулинорезистентности в 88% случаев. Гиперинсулинемия достоверно ассоциирована со специфическими изменениями липопротеинов: повышением уровня Апо-AI в составе липопротеинов, снижением индекса ЛПНП/Апо-В. Если сопоставить эти данные с метаболизмом липидов, то очевидно, что именно такой дисбаланс наиболее атерогенный (исключение — врожденные дислипидемии). Патогенез дислипидемии при инсулинорезистентности включает в себя нарушения метаболизма как экзогенных, так и эндогенных липидов и опосредован дисфункцией аполипопротеинов мембран, макрофагов, повреждением эндотелия и т.д. Схематично основной патогенетический механизм можно представить себе следующим образом (*рис. 21.3*).

Инсулинорезистентность повышает мобилизацию СЖК из жировой ткани, повышая выработку ЛПОНП в печени; дальнейшая регуляция экспрессии липопротеинлипазы в этих условиях приводит к сокращению внутрисосудистого катаболизма богатых триглицеридами ЛПОНП. В результате происходит стойкое повышение содержания триглицеридов, которые действуют как субстрат для переноса холестерина, опосредованного белком, переносящим эфиры холестерина от ЛПВП. Этот процесс благоприятствует выработке ЛПНП и «дефектных», бо-

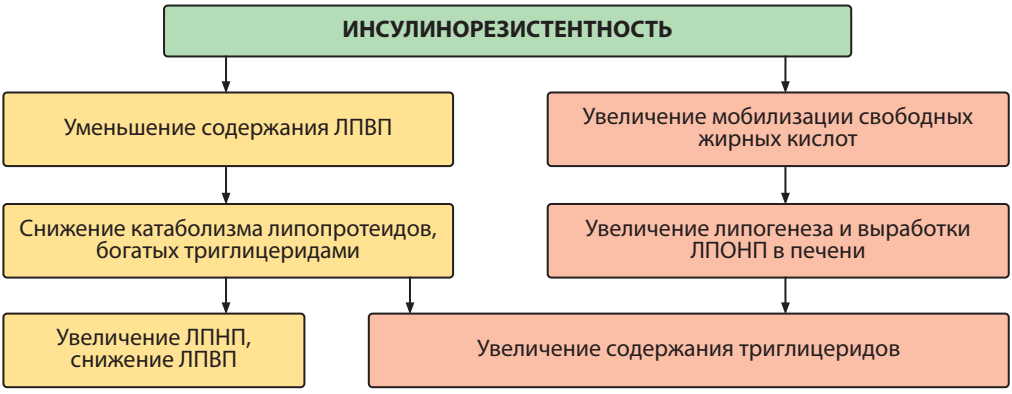


Рис. 21.3. Механизм дислипидемии при метаболическом синдроме

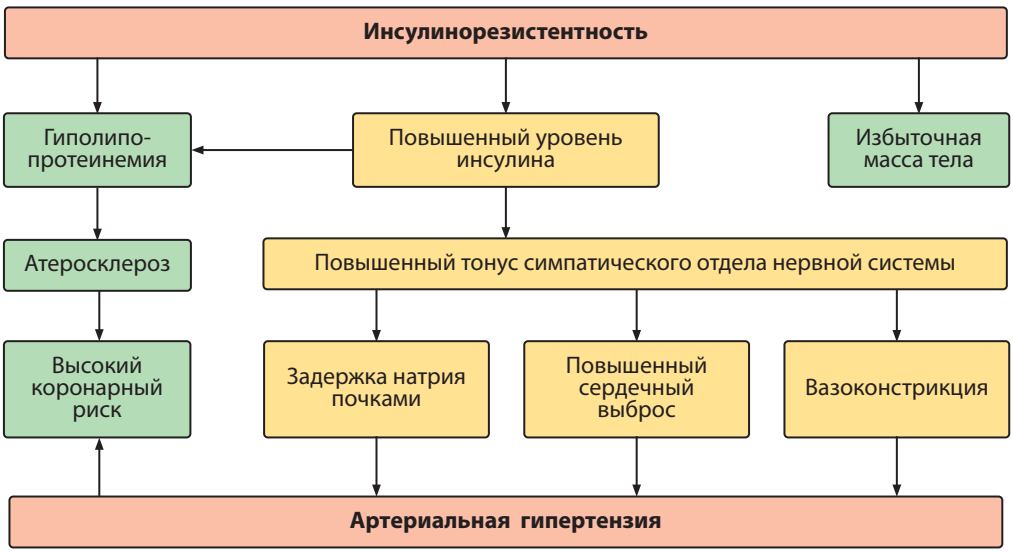


Рис. 21.4. Схема развития артериальной гипертензии при метаболическом синдроме

гатых триглицеридами ЛПВП со сниженными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Действуя однонаправлено, эти изменения способствуют усиленному отложению холестерина в артериальной стенке, что способствует атерогенезу.

Возникающая при метаболическом синдроме гиперлипидемия приводит к раннему развитию у больных атеросклеротического поражения артерий. Осложнения облитерирующего атеросклероза относят к ведущим причинам смерти больных с метаболическим синдромом.

Патогенез артериальной гипертензии при метаболическом синдроме. Существует несколько механизмов, обусловливающих наличие связи артериальной гипертензии и инсулинорезистентности (*рис. 21.4*).

Еще в 80-х годах прошлого века ученые пришли к выводу, что сочетание артериальной гипертензии с метаболическими факторами риска — это не механическое сложение, а закономерное проявление единой цепи целого ряда сложных биохимических нарушений на тканевом уровне. В 1985 г. было высказано предположение, что гиперинсулинемия может служить связующим звеном между артериальной гипертензией, ожирением и нарушением толерантности к глюкозе. В ряде исследований по прямому определению инсулинорезистентности было показано, что больные с артериальной гипертензией в среднем утилизируют на 40% меньше глюкозы, чем лица с нормальным артериальным давлением.

Развитие артериальной гипертензии у больных с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом является многокомпонентным процессом. Отмечено, что инсулин проявляет прямое сосудорасширяющее действие, которое реализуется через усиление секреции NO и ингибирование ядерного фактора

транскрипции. Однако при метаболическом синдроме эти эффекты нивелируются множеством эффектов, возникающих при повышенных уровнях инсулина. Отмечается повышение активности симпатической нервной системы, которая ассоциирована с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью. При метаболическом синдроме возникает повышение тонуса симпатических центров в головном мозге, что приводит к усилению симпатического влияния на почки, поджелудочную железу. В почках в ответ на это активируется синтез ренина и запускается каскад РААС. Ангиотензин II блокирует на клеточном уровне эффекты инсулина по утилизации глюкозы, при этом не влияя на его пролиферативный и анаболический эффекты.

Таким образом, гиперинсулинемия вызывает усиление ремоделирования сердца и сосудов и оказывает влияние на работу ионных насосов в клетках, уменьшая активность Na^+/K^+-АТФ-азы и вызывая повышение концентрации Na^+ в эндотелиоцитах и гладких миоцитах сосудов, и, таким образом, вызывая развитие дисфункции эндотелия.

Патогенетическая роль эндотелиальной дисфункции при метаболическом синдроме. Эндотелиальная дисфункция, или нарушение функции сосудистого эндотелия, — важное звено в сложном патогенетическом механизме развития атеросклероза и артериальной гипертензии (см. *главу 14*). Способствуя развитию инсулинорезистентности и связанных с ней гипергликемии, дислипидемии, эндотелиальная дисфункция тем самым играет значительную роль в порочном круге формирования метаболического синдрома.

21.5. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА, ПУРИНОВОГО ОБМЕНА, ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ, РЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

21.5.1. Метаболический синдром и нарушения гемостаза

К главным причинам смерти больных с метаболическим синдромом относят тяжелые осложнения сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии. При этом главную роль играют нарушения гемостаза.

Важно знать

У больных с метаболическим синдромом отмечена склонность к усилению активности свертывающей системы крови и снижению активности эндогенных антикоагулянтов и фибринолитиков.

Основные причины этого следующие.

1. *Повреждение сосудистой стенки вследствие гиперхолестеринемии*. При этом наблюдается прогрессирование атеросклероза и повреждение эндотелия сосудистой стенки вследствие накопления в эндотелиоцитах эфиров холестерина. При повреждении атеросклеротической бляшки возникает контактная активация агрегации тромбоцитов и запуск коагуляционного каскада.

2. *Поврежденная сосудистая стенка теряет свою тромборезистентность* вследствие потери отрицательного заряда на поверхности мембраны эндотелиоцитов, что приводит к повышенной адгезии к ней тромбоцитов.

3. Установлено, что *жировая ткань способна синтезировать ингибитор активатора плазминогена 1* (*ИАП-1*). При гипертрофии жировой ткани синтез этого фактора существенно усиливается. Установлено что у людей с метаболическим синдромом основными местами его синтеза являются адипоциты и макрофаги жировой ткани, а его уровень коррелирует с выраженностью ожирения. Стимуляторами его синтеза и секреции служат ФНО-*α*, ангиотензин II, которые также вырабатываются адипоцитами. Он обеспечивает до 60% активности от всех ингибиторов плазминогена, поэтому его уровень имеет прямую корреляцию с тромботическими осложнениями. Повышение уровня ИАП-1 в динамике у лиц с ожирением имеет прогностическое значение для развития у этих больных в будущем СД2.

4. *Наследственные нарушения гемостаза*, ассоциированные с инсулинорезистентностью: нарушение синтеза ИАП-1 — полиморфизм промотора гена ИАП-1, при котором отмечается повышение его активности; полиморфизм в генах гликопротеина GPIa тромбоцитов, тканевого активатора плазминогена, АПФ, фибриногена, мутация и полиморфизм в гене гликопротеина GPIIIa тромбоцитов, полиморфизм в гене рецептора ангиотензина II. Эти нарушения приводят к более активной экспрессии продуктов этих генов.

5. У больных с метаболическим синдромом имеются *более высокие уровни плазменных факторов свертывания крови*: II, VII, IX и X. Кроме этого, уровень VII фактора коррелирует с уровнем постпрандиальной гиперлипидемии и, соответственно, с риском тромботических осложнений. Также у больных с метаболическим синдромом имеются повышенные уровни фактора VIII, фактора фон Виллебранда и фактора XIII.

6. Один из предполагаемых механизмов гиперкоагуляции заключается в том, что *частицы ЛПНП при их повышенной концентрации в крови могут быть тромбогенной поверхностью*, на которой осуществляются активация и потребление факторов гемокоагуляции. Кроме этого, к подобной субклинической активации гемокоагуляции может приводить и распространенный атеросклероз.

7. *У пациентов с метаболическим синдромом наблюдается гиперфибриногенемия*, вероятнее всего обусловленная постоянным повреждением эндотелия, а также субклиническим воспалением, связанным с вырабатываемыми жировой тканью провоспалительными цитокинами.

8. *Инсулин в условиях нормальной массы тела ингибирует агрегацию тромбоцитов, выступая в роли эндогенного дезагреганта*. На поверхности тромбоцитов имеются рецепторы инсулина, которые способны повышать концентрацию цГМФ в цитоплазме тромбоцитов, снижая, таким образом, эффекты цАМФ (эндогенного проагреганта) усиления взаимодействия с коллагеном, чего не наблюдается при инсулинорезистентности.

9. *У больных с метаболическим синдромом отмечено достоверное повышение числа тромбоцитов в крови*. Это вероятнее всего является следствием дисфункции эндотелия и усиления агрегации тромбоцитов. В ответ на потребление тромбоцитов увеличивается активность тромбоцитопоэза.

21.5.2. Подагра как заболевание, ассоциированное с инсулинорезистентностью

Подагра — системное тофусное (от лат. *tofus* — «пористый камень») заболевание, гетерогенное по происхождению, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов уратов в форме моноурата натрия или мочевой кислоты и развивающимся в связи с этим микрокристаллическим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленное внешнесредовыми и/или генетическими факторами.

Подагра может быть как *наследственной*, так и с *наследственной предрасположенностью* и характеризуется повышением в крови мочевой кислоты, накоплением ее в тканях и повреждением клеток продуктами ее патологического внутриклеточного метаболизма.

Из всех пуринов, содержащихся в организме, около трети экзогенные, т.е. поступившие с пищей, медикаментами, а две трети — это эндогенно синтезированные пурины. Поэтому нарушение как первого, так и второго процесса может приводить к развитию подагры.

Наряду с метаболическим синдромом часто выявляют подагру. Отмечено, что при ожирении подагрой страдают 30–50% пациентов. Связь между этими заболеваниями обусловлена врожденными и приобретенными факторами. К врожденным факторам относят наличие аллели S2 гена апопротеина CIII и аллели ApoE4 гена апопротеина E, которые наиболее часто встречаются у больных первичной подагрой и гипертриглицеридемией.

Основным механизмом, связывающим подагру и метаболический синдром, служит, по-видимому, тот факт, что гиперинсулинемия при нормо- или гипергликемии и инсулинорезистентности приводит к более активной реабсорбции в почках как неорганических (Na^+, Ca^{2+}), так и органических анионов, которым и является урат-анион. Данный механизм обуславливает также более ранний дебют и тяжелое течение артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом, поэтому сочетание артериальной гипертензии и инсулинорезистентности возникает у 70–90% больных с подагрой, а больные с инсулинорезистентностью имеют тенденцию к более длительному течению подагрического полиартрита.

У пациентов с гиперурикемией также чаще выявляется артериальная гипертензия и развиваются ее осложнения. При этом на фоне приема мочегонных препаратов, назначаемых для коррекции гипертензии, тяжесть течения подагры усиливается, так как многие мочегонные препараты (например, тиазидные и петлевые диуретики) снижают экскрецию мочевой кислоты.

21.5.3. Метаболический синдром и патология печени и желчевыводящих путей

Печень является главным органом, в котором происходят взаимопревращения веществ в организме человека. В связи с этим она является одной из главных мишеней дислипидемии, свойственной больным с метаболическим синдромом. Поражения печени при метаболическом синдроме включают в себя следующие состояния.

1. *Жировая инфильтрация печени* вследствие перегрузки ферментных систем печени липидами из плазмы крови. Этот процесс возникает как начальное проявление поражения печени.

2. *Неалкогольная жировая болезнь печени* является второй ступенью в развитии поражения печени. Она возникает вследствие повреждения высокими концентрациями липидов гепатоцитов. В печеночных клетках нарастают процессы дистрофии и происходит усиление апоптоза, некроза гепатоцитов. Повреждение гепатоцитов запускает воспалительный ответ, который усиливается провоспалительными цитокинами (ИЛ-6, ФНО-α), синтезируемыми адипоцитами. Наблюдается инфильтрация печени макрофагами, лимфоцитами и возникает стеатогепатит. Клинически это выражается в увеличении, болезненности печени, повышении уровня билирубина и печеночных трансаминаз. Как исход воспаления в печени активируются процессы фиброза. При отсутствии должного лечения воспаление захватывает большие объемы печени и может привести к циррозу и печеночной недостаточности.

3. *Увеличение количества холестерина и снижение уровня желчных кислот* в составе желчи способствуют повышению ее литогенности, а это приводит возникновению билиарного сладжа и повышению риска желчнокаменной болезни.

4. *Избыточное накопление эфиров холестерина в стенке желчного пузыря* приводит к его холестеатозу: невоспалительному утолщению стенки вследствие инфильтрации ее липидами. Это может быть причиной дискинезии желчевыводящих путей по гипокинетическому типу, что приводит к застою в желчевыводящих путях и повышению опасности камнеобразования.

21.5.4. Метаболический синдром и бронхиальная астма

При ожирении отмечено более тяжелое течение бронхиальной астмы. При этом чаще возникают обострения заболевания, труднее достигнуть эффективной профилактики приступов бронхоспазма. Особенностью бронхиальной астмы у больных с ожирением является более низкое содержание в крови IgE. На этом фоне у больных с ожирением отмечается более быстрое прогрессирование дыхательной недостаточности не только по обструктивному, но и по рестриктивному типу. Согласно последним данным, в основе патогенеза этих процессов лежит повышенный уровень ИЛ-6 и лептина, синтезируемых адипоцитами. При клинических исследованиях у больных с метаболическим синдромом выявлено повышение реактивности дыхательных путей, ассоциированное с высокими уровнями лептина. Кроме этого известно, что бронхиальная астма чаще развивается у женщин, а жировая ткань способна конвертировать мужские половые гормоны в женские.

Бронхиальная астма также часто развивается у детей, матери которых страдали сахарным диабетом. Это объясняется тем, что под влиянием гиперинсулинемии происходит пролиферация гладких мышц бронхов и повышение их реактивности, а также снижение активности альвеолоцитов 2-го порядка, вырабатывающих сурфактант. У людей с ожирением также наблюдается снижение растяжимости и податливости грудной клетки, снижение ее экскурсии, повышение внутрибрюшного

давления, что ограничивает объем дыхательных движений и способствует прогрессированию недостаточности внешнего дыхания.

21.6. СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

При метаболическом синдроме возникают изменения в различных органах и тканях, в том числе и челюстно-лицевой области. У большинства пациентов обнаруживаются патологические изменения в слизистой оболочке полости рта, которые обусловлены гипоксией и характеризуются цианозом слизистой и красной каймой губ, отеком тканей ротовой полости, что приводит к появлению отпечатков зубов на языке, слизистой оболочке и щечной области.

Геморрагические пузыри нередко появляются при атеросклерозе и гипертонической болезни. Обычное место их локализации — слизистая мягкого нёба и боковые поверхности языка, отличаются отрицательным симптомом Никольского и спонтанно эпителизируются через 5–7 дней.

Лечение необходимо проводить, учитывая, что указанные симптомы возникают вследствие нарушения кровообращения в результате метаболического синдрома, поэтому оно может быть успешным только с коррекцией всех его проявлений. Патологические изменения слизистой полости рта при СД2 встречаются, по данным литературных источников, в 2–80% случаев. В основном они характеризуются воспалительными процессами. При СД2 часто наблюдается симптом Харвата — компенсаторная гипертрофия околоушной слюнной железы — псевдопаротит. Язык гипертрофирован, происходит нарушение эпителизации сосочков. Начинают преобладать грибовидные сосочки, а нитевидные, напротив, атрофируются. Это приводит к изменению внешнего вида слизистой языка, он становится более гладким и блестящим — «лакированным». Описанные нарушения сопровождаются болевым синдромом, глоссалгией, парестезиями, повышенной чувствительностью зубов в области прикрепления десны. У части больных наблюдаются ксантоматоз (отложение холестерина и триглицеридов) слизистой полости рта. Также наблюдается дискератоз, который проявляется лейкоплакией (*рис. 21.5*). У больных с СД2 чаще встречаются гингивит, пародонтит, которые быстро прогрессируют и характеризуются высокой подвижностью зубов и гноетечением, пролежнями от протезов, грибковым поражением, ангулярным хейлитом. Ортопантомограмма свидетельствует о том, что имеется деструкция костной ткани смешанного типа с преобладанием вертикальной над горизонтальной с образованием костных карманов.

Рис. 21.5. Лейкоплакия языка

Осложнением сахарного диабета является микроангиопатия, которая соче-

тается с повышенным содержанием глюкозы в смешанной слюне и ксеростомией. Она отрицательно сказывается на состоянии гомеостаза тканей ротовой полости, создавая оптимальные условия для роста пародонтопатогенных микроорганизмов, что приводит к возникновению функционального микробного алкалоза в связи с тем, что повышается аммиак, продуцируемый микрофлорой, расположенной в основном на поверхности языка.

Показана не только прямая связь «диабет–пародонтит», но и обратная: чем тяжелее протекает пародонтит, тем меньше чувствительность к инсулину. Показано, что у больных с метаболическим синдромом отмечается повышенная концентрация инсулина: больше 27 мкЕд/мл при принятой норме 3–25 мкЕд/мл. Инсулинорезистентность и ее следствие — метаболический синдром — характеризуются развитием генерализованного пародонтита в 95% случаев.

Для метаболического синдрома характерны нарушения белково-полисахаридного обмена. В результате отложения в тканях амилоида (белково-полисахаридного комплекса) возникает заболевание — амилоидоз. При системном амилоидозе в процесс вовлекаются ткани ротовой полости, язык, слизистая полости рта, красная кайма губ. В них возникают плотные папулезные высыпания розового или янтарного цвета с восковидным налетом, нередко высыпания изъязвляются.

При этом чаще других из тканей ротовой полости поражается язык. Он увеличивается, не помещается в ротовой полости, покрывается плотными узлами разных размеров, а на слизистой иногда образуются пузыри с геморрагическим содержимым.

Сочетанное нарушение обменных и нейроэндокринных процессов приводит к прогрессирующему лизису альвеолярной кости и ороговению ладоней, подошв — развитию синдрома Папийона–Лефевра. Первые проявления заболевания возникают с появлением молочных зубов, что приводит к быстропрогрессирующему воспалению (гингивиту, пародонтиту, образованию карманов, расшатыванию и выпадению зубов) в результате вертикальной атрофии альвеолярных костей. В патологическом процессе участвует не только костная ткань. В период смены молочных зубов на постоянные в отсутствие зубов воспалительный процесс исчезает. Снова он возникает при прорезывании постоянных зубов, что приводит к быстрому образованию пародонтальных карманов, к гноетечению. Резорбция происходит быстро, зубы становятся подвижными и в течение нескольких лет выпадают.

Резорбция альвеолярного отростка прекращается только после его полного лизиса. После этого поражение костной ткани челюстей прекращается. Параллельно резорбции костной ткани возникают кератодермия ладоней, стоп, ногтей, локтевых, коленных суставов, что приводит к их утолщению за счет ороговения с шелушением и образованием трещин, а ногти теряют гладкость и тускнеют. Стабилизации тканей пародонта не происходит при использовании как консервативных, так и хирургических методов лечения. Неизбежно происходит лизис альвеолярного отростка, вплоть до полного его исчезновения. После утраты зубного ряда возможно протезирование.

21.7. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ

До настоящего времени единых критериев, позволяющих диагностировать метаболический синдром в детском возрасте, не разработано. Одной из наиболее универсальных классификаций, предложенной для использования в педиатрической практике, считается классификация IDF, разработанная в 2007 г. на основе аналогичных критериев метаболического синдрома для взрослых.

Метаболический синдром диагностируется у подростков 10–16 лет при наличии абдоминального ожирения в сочетании с двумя и более из следующих признаков:

- уровень триглицеридов ≥ 1,7 ммоль/л;
- уровень ЛПВП < 1,03 ммоль/л;
- повышение артериального давления ≥ 130/85 мм рт. ст.;
- повышение уровня глюкозы натощак ≥ 5,6 ммоль/л или выявленный СД2 и/или другие нарушения углеводного обмена.

У детей более раннего возраста при наличии высокого риска метаболического синдрома требуется более углубленный мониторинг показателей углеводного, липидного и белкового обмена.

Общепринятых критериев повышенного уровня инсулина не сформировано в связи с большой вариабельностью данного показателя у детей.

При развитии метаболического синдрома у детей наиболее часто выявляют артериальную гипертензию (75–80%), нарушение толерантности к глюкозе либо СД2 (35–40%), дислипидемию (до 50%), гиперурикемию (80–85%), гиперфибриногенемию (20–25%).

Кроме этого, у детей часто наблюдаются нарушения функции желез внутренней секреции: эутиреоидный зоб (10–15%), гипотиреоз (3%). Также часто регистрируется формирование неалкогольной болезни печени (70–75%) с повышенными уровнями трансаминаз, выявляется дисфункция желчевыводящей системы — холестеатоз желчного пузыря, сладжирование желчи и образование конкрементов в желчном пузыре. Сопутствуют метаболическому синдрому заболевания верхних отделов ЖКТ — гастродуоденит, эзофагит, гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь.

У 65% детей и подростков метаболический синдром характеризуется сочетанием трех и четырех синдромов:

- абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия и гипергликемия (39%);
- абдоминальное ожирение, гипергликемия, артериальная гипертензия и гипертриглицеридемия (14%);
- абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия и гипертриглицеридемия (12%).

21.7.1. Принципы лечения метаболического синдрома у детей

В основе лечения метаболического синдрома у детей, как и у взрослых, лежит достижение компенсации инсулинорезистентности. Основной подход к лечению метаболического синдрома заключается в снижении массы тела, диетотерапии, повышении физической активности. Снижение массы тела на 8–10% от исходной часто сопровождается сокращением объема висцерального жира, что спо-

собствует компенсации метаболических нарушений. Диетотерапия должна отвечать принципам сбалансированности и адекватной энергетической ценности для растущего организма. Не следует полностью исключать липиды, особенно непредельные жирные кислоты, но необходимо максимально возможное ограничение употребления поваренной соли. Следует также увеличить потребление пищевых волокон, которые способствуют уменьшению всасывания углеводов и липидов, улучшают моторику кишечника, нормализуют микрофлору. Объем потребления пищевых волокон в сутки может быть рассчитан по формуле: возраст ребенка + 5 г.

Полное голодание строго противопоказано, так как оно запускает стрессовые механизмы и усиливает инсулинорезистентность.

При недостаточном лечебном эффекте от немедикаментозной терапии следует присоединить медикаментозную.

Для повышения чувствительности к инсулину и коррекции углеводного обмена возможно назначение пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) группы бигуанидов — метформина. Применяют средства на основе L-карнитина, которые усиливают расщепление жирных кислот в митохондриях, усиливают выработку АТФ и ацетил-КоА, тем самым подавляя гликолиз.

Для лечения нарушений гепатобилиарной системы применяют гепатотропные препараты: препараты урсодезоксихолевой кислоты. Они имеют литолитическое, гипохолестеринемическое действие, уменьшают выраженность фиброза печени при неалкогольной жировой болезни печени, снижают литогенность желчи.

21.8. ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

По современным представлениям, центральное место в возникновении метаболического синдрома занимают образ жизни, наличие вредных привычек (курение), гиподинамия, несбалансированное питание с избытком жиров, быстроусвояемых углеводов.

Терапию метаболического синдрома можно разделить на немедикаментозную и медикаментозную.

Начало лечения — с немедикаментозной терапии: изменения образа жизни, питания, режима труда и отдыха, в том числе:

1. Изменение калорийности потребляемой пищи.
2. Повышение потребления ненасыщенных жиров и сложных углеводов.
3. Повышение физической активности.

Положительный эффект от изменения образа жизни возникает во всех возрастных группах при таких заболеваниях как сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипопротеинемия и их сочетание. Снижение массы тела — главная задача в лечении больных с метаболическим синдромом. Уменьшение ее на 5–10% способствует более мягкому течению СД2 и артериальной гипертензии.

Употребление пищи с высоким содержанием насыщенных жиров приводит к повышению уровня ИЛ-18, ИЛ-6, ФНО-α и снижению уровня адипонектина в сыворотке, что указывает на усиление воспаления и инсулинорезистентность.

В то же время пища, богатая углеводами, наоборот, снижает ИЛ-18, причем этот эффект отмечается как у больных СД2, так и без него.

Метаболический синдром тесным образом связан с СД2. Риск СД2 при метаболическом синдроме возрастает в 5 раз. Лечение сахарного диабета при метаболическом синдроме осуществляется по общим принципам лечения СД2 и включает в себя следующие группы медикаментов.

Фармакологические препараты, стимулирующие выработку инсулина, представлены производными сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид, глимепирид). Препараты сульфонилмочевины увеличивают вход Ca^{2+} в β-клетки островков Лангерганса, что приводит к движению гранул с инсулином к плазматической мембране, проникновению их в мембрану и выбросу инсулина. Они не влияют на резистентность рецепторов к инсулину и выраженность метаболического синдрома. Эффективность этих препаратов ограничивается снижением уровня глюкозы в плазме и не всегда — триглицеридов.

Ингибиторы α-глюкозидазы уменьшают всасывание сложных углеводов в тонком кишечнике (акарбоза, глюкобай) и, таким образом, снижают уровень глюкозы в плазме крови, уменьшают вероятность развития СД2 при наличии резистентности рецепторов к инсулину при метаболическом синдроме. Также снижается риск возникновения инфаркта миокарда, инсульта, отчасти замедляется прогрессирование атеросклероза, нормализуется соотношение комплекса интима-медиа сосудов, что приводит к нормализации ряда показателей, входящих в метаболический синдром.

Бигуаниды (основной представитель — метформин) подавляют глюконеогенез в печени, гораздо меньше они влияют на усвоение глюкозы инсулинозависимыми тканями. Исследования групп, принимающих метформин и плацебо, показало, что при приеме метформина снижается уровень глюкозы, инсулина натощак, фибриногена, С-реактивного белка и триглицеридов. Иными словами, показано, что метформин влияет на разные составляющие метаболического синдрома, поэтому его следует назначать пациентам с толерантностью к глюкозе для предупреждения развития СД2.

Тиазолидиндионы стимулируют рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, что приводит к усилению поглощения и окисления глюкозы инсулинозависимыми тканями. Что приводит к снижению глюкозы в крови. Кроме этого, они влияют и на другие метаболические нарушения: снижают уровень маркеров воспаления, частично нормализуют функции эндотелия и системы свертывания крови, липидный обмен. Есть мнение, что тиазолидиндионы повышают риск инфаркта миокарда, что ограничивает их применение в лечении метаболического синдрома.

Инкретины — гормоны APUD-системы, глюкагоноподобный пептид (глюкозозависимый пептид) и глюкозозависимый инсулиноподобный пептид. Их эффекты заключаются в том, что они снижают уровень глюкозы в крови, ингибируя глюкагон, замедляя всасывание глюкозы, а также стимулируют центры насыщения в гипоталамусе и синтез инсулина. Они довольно хорошо изучены при СД2, но при ожирении и метаболическом синдроме не изучены и пока не применялись.

Резюме

Метаболический синдром — это комплекс метаболических и гормональных нарушений, связанных с увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину, гиперинсулинемией, гипергликемией, которые нарушают углеводный, липидный, пуриновый обмен, а также вызывают артериальную гипертензию. Метаболический синдром включает: абдоминальное ожирение, нарушенную толерантность к глюкозе или сахарный диабет 2-го типа, артериальную гипертензию, инсулинорезистентность, дислипидемию.

Одним из главных симптомов в развитии и прогрессировании метаболического синдрома является *абдоминальное ожирение*.

Гиперинсулинемия может служить связующим звеном между артериальной гипертензией, ожирением и нарушением толерантности к глюкозе.

Инсулинорезистентность — нарушение обмена, которое возникает вследствие наследственного или приобретенного снижения биологических эффектов инсулина.

Возникающая при метаболическом синдроме *дислипидемия* приводит к раннему развитию у больных атеросклеротического поражения артерий, патологии печени и желчевыводящих путей.

При метаболическом синдроме отмечена склонность к усилению активности свертывающей системы крови и снижению активности эндогенных антикоагулянтов и фибринолитиков; подагре.

Вопросы и задачи для повторения

1. Метаболический синдром, составляющие его компоненты.
2. Понятие об инсулинорезистентности, ее роль в развитии метаболического синдрома.
3. Ожирение как звено патогенеза метаболического синдрома.
4. Роль дислипопротеинемии при метаболическом синдроме.
5. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме, ее патогенез.
6. Патогенетическая роль эндотелиальной дисфункции при метаболическом синдроме.
7. Принципы профилактики и терапии метаболического синдрома.

Задача 1

Больной Б., 45 лет, обратился в поликлинику с жалобами на боли в I плюснефаланговом суставе справа, отек, покраснение сустава. Заболевание связывает с переохлаждением. Кроме этого, периодически беспокоят давящие боли за грудиной с иррадиацией в левой плечо, лопатку при физической нагрузке и эмоциональном напряжении.

При объективном обследовании: больной повышенного питания — рост 167 см, вес 110 кг, гиперстенического телосложения, артериальное давление — 160 и 100 мм рт. ст., пульс — 88 уд./мин, редкие экстрасистолы, частота дыхательных движений (ЧДД) 20 уд./мин, хрипов нет. В общем анализе крови: эритроциты составляют $4{,}9 \times 10^{12}$, гемоглобин — 162 г/л, лейкоциты — $11{,}2 \times 10^{9}$. В биохимическом анализе крови: глюкоза натощак — 7,1 ммоль/л, холестерин — 7,2 ммоль/л,

мочевина — 6,8 ммоль/л (норма 4,4–7,7 ммоль/л), креатинин — 118 мкмоль/л (норма мужчины до 115 мкмоль/л), мочевая кислота — 814 мкмоль/л (норма мужчины 210–420 мкмоль/л). Индекс атерогенности 4,6.

1. Какие заболевания можно заподозрить у больного? Что их объединяет?
2. Вычислите индекс массы тела (ИМТ) больного и интерпретируйте полученные данные.
3. Какие методы дообследования следует провести у этого больного?
4. Перечислите принципы терапии.

Задача 2

В поликлинику обратился пациент М., 58 лет, с жалобами на слабость, одышку, головные боли, сухость во рту, снижение зрения. В последнее время отмечает выраженную прибавку массы тела.

При объективном осмотре: больной правильного телосложения, повышенного питания, рост 164, вес 120 кг. Кожа с признаками фолликулита (воспаление) в местах складок. Слизистые чистые, обычной окраски. В легких — жесткое дыхание, единичные свистящие хрипы. ЧДД 18 уд./мин. Живот мягкий, безболезненный. Кожа нижних конечностей обеднена волосяным покровом, плотный отек голеней до верхней трети, пульсация артерий стопы слева снижена, справа — отсутствует.

При дообследовании: в общем анализе крови: эритроциты — $4{,}7 \times 10^{12}$, гемоглобин — 156 г/л, лейкоциты — $7{,}2 \times 10^{9}$; в биохимическом анализе крови: глюкоза — 8,6 ммоль/л, мочевина — 5,4 ммоль/л (норма 4,4–7,7 ммоль/л), креатинин — 125 мкмоль/л (норма мужчины до 115 мкмоль/л), холестерин — 6,3, мочевая кислота — 564,2 мкмоль/л (норма мужчины 210–420 мкмоль/л). Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 18 с, протромбиновый индекс (ПТИ) — 120, протромбиновое время (ПТВ) — 13 с, фибриноген — 4,3 ммоль/л. На ЭКГ — признаки ишемии переднеперегородочной области левого желудочка, рубцовые изменения заднедиафрагмальной стенки левого желудочка.

1. Перечислите заболевания, которые развились у больного. Какая их патогенетическая связь?
2. Объясните патогенез симптомов. Какие синдромы можно наблюдать у больного?
3. Какие методы дообследования нужно применить у больного?
4. Перечислите принципы терапии.

Патофизиология обмена витаминов

22

22.1. Витамины: определение. Классификация 507
22.2. Типовые формы нарушений обмена витаминов 509
22.3. Недостаточность жирорастворимых витаминов 510
22.3.1. Гиповитаминоз A 510
22.3.2. Гиповитаминоз D 511
22.3.3. Гиповитаминоз E 512
22.3.4. Гиповитаминоз K 513
22.4. Недостаточность водорастворимых витаминов 513
22.4.1. Гиповитаминоз C 513
22.4.2. Гиповитаминоз B_1 515
22.4.3. Гиповитаминоз B_2 516
22.4.4. Гиповитаминоз B_3 516
22.4.5. Гиповитаминоз B_5 517
22.4.6. Гиповитаминоз B_6 517
22.4.7. Гиповитаминоз B_{12} 518
22.5. Гипервитаминозы 519
Вопросы и задачи для повторения 522

22.1. ВИТАМИНЫ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ. КЛАССИФИКАЦИЯ

Витамины (лат. *vita* — жизнь, *amin* — аминосодержащее вещество) — экзогенные вещества органического происхождения, не синтезируемые в организме в необходимом количестве, не обладающие энергетической ценностью и не служащие пластическим материалом, жизненно необходимые для обеспечения разнообразных метаболических процессов и нормальной жизнедеятельности организма.

Классификация витаминов. В настоящее время выделено 13 семейств витаминов, состоящих из 24 конкретных витаминов (так называемых витамеров). Например, в семейство витамина A входят три витамера: ретинол (провитамин — β-каротин), ретиналь (провитамин — криптоксантин) и ретиноевая кислота. В семейство витамина E — два витамера: α-токоферол и γ-токоферол. Семейство витамина B_6 состоит из трех витамеров: пиридоксол, пиридоксаль, пиридоксамин.

По способности растворяться в воде или липидах различают витамины *водорастворимые* (B_1, B_2, B_3, B_5, B_6, B_{12}, PP, биотин, фолиевая кислота) и *жирорастворимые* (A, D, E, K).

По функциональной роли и механизму действия витамины подразделяют на *энзимовитамины* (из которых в организме образуются коферменты и простетические группы различных ферментов), *витамины-прогормоны* (активные формы

которых являются гормонами), *витамины-антиоксиданты* (входящие в систему антиоксидантной защиты организма от повреждающего действия активных, свободнорадикальных форм кислорода) (*табл. 22.1*).

Табл. 22.1. Функциональная классификация витаминов

Витамин	Кофермент или простетическая группа	Витаминозависимые ферменты (процессы)
Витамины-предшественники коферментов и простетических групп ферментов (энзимовитамины)		
Витамин B_1 (тиамин)	Тиаминдифосфат (ТДФ, кокарбоксилаза)	Ферменты углеводно-энергетического обмена: пируватдегидрогеназа, *α*-кетоглутаратдегидрогеназа, транскетолаза
Витамин B_2 (рибофлавин)	Флавинмононуклеотид (ФМН), флавинадениндинуклеотид (ФАД)	Флавиновые оксидоредуктазы: НАДН-дегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа, оксидазы D- и L-аминокислот, моноаминоксидаза, глутатионредуктаза и др.
Витамин B_3 (ниацин)	Никотинамидадениндинуклеотид (НАД), никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ)	Алкогольдегидрогеназа, глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа, лактатдегидрогеназа, малатдегидрогеназа и др.
Витамин B_6	Пиридоксальфосфат (ПАЛФ)	Пиридоксалевые ферменты обмена аминокислот: трансаминазы, декарбоксилазы аминокислот
Витамин B_{12} (кобаламин)	Метилкобаламин (CH_3-B_{12})	N5-Метилтетрагидрофолат-гомоцистеинметилтрансфераза (биосинтез метионина из гомоцистеина)
	Дезоксиаденозилкобаламин (дАB_{12})	Метилмалонил-КоА-мутаза (изомеризация метилмалоновой кислоты в янтарную)
Витамин C	Аскорбиновая кислота	Процессы микросомального гидроксилирования
Витамин A	Ретиналь	Зрительный пигмент родопсин
	Ретинилфосфат	Участие в биосинтезе гликопротеидов
Витамин K	Витамин K гидрохинон, витамин K эпоксид	*γ-Карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты в препротромбине и других белках*
Витамины-прогормоны		
Витамин A	Ретиноевая кислота	Регуляция дифференцировки эпителиальных тканей
Витамин D	1,25-диоксивитамин D	Регуляция гомеостаза и транспорта кальция
Витамины-антиоксиданты		
Витамин E	Защита ненасыщенных липидов от свободнорадикального перекисного окисления	
Витамин C	Поддержка токоферолов в восстановленном состоянии	

22.2. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ВИТАМИНОВ

Различают следующие основные формы патологии обмена витаминов: авитаминозы, гиповитаминозы и гипервитаминозы. Среди них наибольшую опасность для жизни представляют авитаминозы.

Авитаминоз — редко встречающееся патологическое состояние, основу которого составляет отсутствие того или иного витамина в организме (из-за отсутствия в пище или невозможности всасывания, транспорта в биологических средах, элиминации из крови в клеточно-тканевые структуры) или неспособность витамина проявлять свои биологические свойства (при блокаде антагонистами, полной модификации или разрушении молекулы витамина).

Гиповитаминоз — наиболее часто встречающееся патологическое состояние, возникающее вследствие снижения содержания того или иного витамина в организме либо ослабления его биологического действия.

По происхождению различают экзогенные и эндогенные гиповитаминозы.

- *экзогенные* (*первичные*) *гиповитаминозы* возникают вследствие недостаточного содержания витаминов в пище;
- *эндогенные* (*вторичные*) *гиповитаминозы* могут быть *наследственными* (ребенок рождается с наследственным дефектом, сопровождающимся нехваткой витамина) и *приобретенными* (в результате нарушения обмена витаминов, возникающего внутриутробно или постнатально).

Наследственные гиповитаминозы могут быть как витаминозависимыми (ослабляются под влиянием крайне высоких доз экзогенных витаминов), так и витаминорезистентными (они не ослабляются даже под влиянием крайне высоких доз экзогенных витаминов). К наследственным гиповитаминозам относят недостаток количества или биологической активности как водорастворимых (B_1, B_2, B_6, B_{12}, фолиевой кислоты и др.), так и жирорастворимых (A, E, D, K) витаминов.

Приобретенные гиповитаминозы встречаются значительно чаще, чем наследственные. В частности, они возникают в результате нарушения:

- поступления витаминов с пищей;
- высвобождения витаминов из пищи в пищеварительном тракте;
- всасывания витаминов в пищеварительном тракте;
- транспорта витаминов в биологических средах (из-за расстройств кровои лимфообращения, а также дефицита транспортных белков);
- высвобождения витаминов из комплекса «транспортный белок + витамин» и элиминации их из крови в ткани;
- метаболизма витаминов в клетках с переходом витаминов в активную форму;
- взаимодействия витаминов с соответствующими рецепторами клеток.

Гипервитаминоз — патологическое состояние, основу которого составляет как повышенное содержание того или иного витамина в организме, так и повышенное его биологическое действие. Клинически наиболее тяжело протекают гипервитаминозы A, D, K, B_1 и B_6.

Общие последствия недостаточности витаминов. При всей специфичности расстройств, развивающихся в организме при недостатке того или иного ви-

тамина, можно выделить некоторые общие черты, характерные для большинства авитаминозов. К ним относятся задержка роста, потеря аппетита, массы тела, быстрая утомляемость, мышечная слабость, понижение устойчивости к инфекциям.

22.3. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЖИРОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ

Гиповитаминозы жирорастворимых витаминов чаще имеют приобретенное происхождение, реже — наследственное.

22.3.1. Гиповитаминоз А

Витамин А (ретинол) участвует в регуляции многих обменных процессов, способствуя тем самым улучшению трофики тканей, росту и развитию костной ткани, поддержанию физико-химических свойств крови. Витамин А модулирует передачу нервного возбуждения в синаптических образованиях, способствует синтезу миелина. Витамин А участвует в синтезе стероидных гормонов, что особенно важно в период полового созревания. Активируя ферменты, ответственные за дифференцировку эпителиальных клеток, витамин А предотвращает их ороговение, способствует регенерации слизистой оболочки ЖКТ.

Важно знать

Витамин А необходим для синтеза родопсина (зрительного пурпура), обеспечивающего нормальное зрение в условиях слабой освещенности.

Причины гиповитаминоза А:

- недостаток поступления с пищей продуктов животного (например, треска, печень, яичный желток, молоко, сливочное масло и др.) и растительного (в частности, морковь, шпинат, салат, петрушка, крыжовник, черная смородина и др.) происхождения, содержащих витамин А и его витамеры (ретинол, β-каротин, дегидроретинол, ретиналь, ретиноевая кислота);
- ослабление распада ретинола на две молекулы витамина А и их всасывания через слизистую оболочку кишок (особенно из-за дефицита желчных кислот);
- нарушение транспорта витамина с белком-переносчиком (расстройства белкового обмена, протеинурия, препятствующие транспорту витамина в ткани);
- интенсивное расходование и расстройство депонирования витамина в печени (сепсис, пневмонии, грипп, болезни печени, почек);
- ослабление взаимодействия с рецепторами ретиноидов;
- нарушение метаболизма витамина и провитаминов в тканях;
- ускорение выведения их из организма.

Дефицит витамина А, содержащего большое количество ненасыщенных связей, сопровождается нарушением различных окислительно-восстановительных процессов в клеточно-тканевых структурах организма, уменьшением содержания зрительного белкового пигмента (родопсина) сетчатки глаза, торможением процессов транскрипции в ядрах клеток, нарушением активности генов.

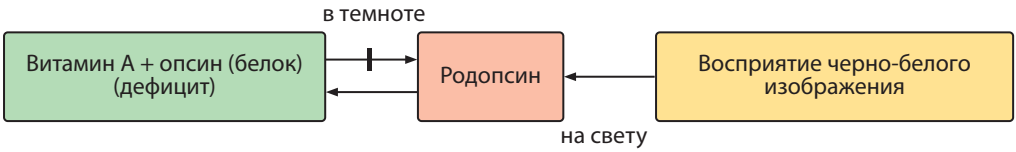


Рис. 22.1. Механизм нарушения сумеречного зрения при гиповитаминозе А

Авитаминоз А ведет к задержке роста, общего развития, повышает восприимчивость к инфекции. Наиболее специфичным для недостаточности витамина А является серьезное нарушение зрения, которое характеризуется потерей остроты зрения в сумерках (*рис. 22.1*), высыханием конъюктивы и роговицы глаза (ксерофтальмия), усилением кератинизации. Особенно тяжело недостаточность ретинола сказывается на детском организме.

22.3.2. Гиповитаминоз D

Витамин D (эргокальциферол), повышая активность фермента пируватдекарбоксилазы, ускоряет превращение пировиноградной кислоты в лимонную, что создает оптимальные условия для всасывания кальция в кишечнике. Под влиянием метаболитов витамина D в стенке кишечника образуются факторы, необходимые также для всасывания фосфатов и ионов магния. В костях под влиянием витамина D происходит синтез белка, связывающего кальций, щелочной фосфатазы и коллагена нормальной структуры. В результате активируется синтез белковой стромы костей, нормально развиваются хрящевые клетки в зонах роста костей, происходит захват кальция из плазмы крови и его отложение в костях. В диафизах витамин D активирует рассасывание костной ткани, увеличивая поступление кальция в плазму крови, поддерживая тем самым нормальный уровень кальция в крови. В почках под влиянием витамина D и его метаболитов также происходит синтез белка, связывающего кальций, щелочной фосфатазы, необходимых для реабсорбции в проксимальных канальцах почек кальция, натрия, фосфатов. Воздействуя на почки, витамин D поддерживает нормальный уровень кальция в плазме крови, что препятствует чрезмерной активности паратгормона (см. *III раздел «Клинической патофизиологии»: гл. «Патофизиология эндокринной системы»*).

Причины гиповитаминоза D:

- снижение всасывания витамина D при уменьшении поступления желчи в кишечник (холестаз);
- у недоношенных детей — из-за недостаточности запасов витамина D в печени;
- у детей, длительно находящихся на грудном вскармливании;
- у детей с хронической печеночной недостаточностью;
- недостаточное поступление витамина D в организм с пищей (дефицит таких продуктов как печень, яичный желток и т.д.);
- образование активного витамина из провитаминов в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей.

Важно знать

У детей недостаток витамина D вызывает нарушение фосфорно-кальциевого обмена и минерализации костной ткани, что приводит к развитию рахита.

Начальными признаками рахита являются изменения со стороны нервной системы. Ребенок становиться раздражительным, часто плачет, потеет.

Нарушение процессов кальцификации костной ткани приводит к развитию остеомаляции и остеопороза с последующей деформацией костей («саблевидные» или «О»-образные ноги, рахитические «четки» на костно-хрящевой границе ребер и т.д.). Недостаток витамина D сопровождается нарушением всасывания кальция в кишечнике. Кроме того, авитаминоз D ведет к уменьшению реабсорбции кальция и фосфатов в почечных канальцах с последующим понижением их содержания в плазме крови. Последнее усиливает продукцию паратгормона с последующим вымыванием кальция и фосфора из уже существующей костной ткани. У детей, перенесших рахит, замедляется общее развитие, развиваются мышечная слабость, метеоризм, увеличиваются размеры живота.

22.3.3. Гиповитаминоз Е

Витамин Е (токоферол) усиливает синтез белка и гемсодержащих факторов (гемоглобина, миоглобина, цитохромов, пероксидазы), участвует в синтезе ряда белков (коллагена, сократительных белков, скелетных, гладких мышц, миокарда, плаценты, ферментов, разрушающих гормоны). Токоферол стимулирует синтез специфических антител и факторов неспецифической защиты, являясь антиоксидантом, стабилизирует клеточные мембраны и обеспечивает нормальное течение биохимических процессов. Мембраностабилизирующее действие токоферола обусловлено также его способностью предохранять от окисления SH-группы мембранных белков, в том числе ферментов, и образовывать гидрофобные комплексы с ненасыщенными жирными кислотами, защищая мембраны от окисления.

Причины гиповитаминоза Е:

- замедление всасывания витамина Е (при асфиксии, травмах, инфекциях, нарушении желчевыделительной функции печени);
- увеличенное расходование витамина (при назначении препаратов железа);
- снижение содержания витамина Е в плазме крови менее 8 мкг/мл (при уменьшении поступления в организм нерафинированных растительных масел, злаковых и бобовых зеленых растений, жирного мяса, яиц, молока).

Первичную недостаточность витамина выявляют у младенцев при избытке полиненасыщенных жирных кислот вследствие искусственного вскармливания ребенка, а также у детей при недостатке белковой пищи.

Вторичная недостаточность возникает при значительных нарушениях пищеварения в результате повреждения поджелудочной железы, недостаточности поступления конъюгированных желчных кислот в кишечник, развития язвенного илеоеюнита, амилоидоза стенок тонкой кишки, синдрома короткой кишки, гипогаммаглобулинемии и т.д.

Важно знать

Дефицит витамина Е приводит к активизации перекисного свободнорадикального окисления липидов в клеточных мембранах, снижению биосинтеза гема и различных белков, нарушению тканевого дыхания.

При недостатке витамина Е идет накопление супероксидного аниона и других свободных радикалов кислорода, нарушается эластичность мембран эритроцитов, что приводит к их гемолизу; повреждается структура эпителия дыхательных путей, многих других тканей. Мембраны саркоплазматического ретикулума перестают удерживать кальций, в связи с чем нарушается его активность с повреждением многих клеточных функций.

22.3.4. Гиповитаминоз К

Витамин К (нафтохинон, антигеморрагический фактор) необходим для активации (путем карбоксилирования глутаминовой кислоты) протромбина, проконвертина и ряда других факторов свертывания, для синтеза АТФ и креатинфосфата в тканях, для активации ряда ферментов (АТФ-азы, аминотрансфераз, амилазы, липазы, поджелудочной железы, щелочной фосфатазы).

Причины гиповитаминоза К:

- недостаточное содержание витамина в пище;
- снижение синтеза витамина в кишечнике (из-за подавления сапрофитной микрофлоры принимаемыми внутрь антибиотиками и сульфаниламидными препаратами);
- нарушение всасывания витамина К в ЖКТ (длительная диарея, патология желчных путей);
- нарушение усвоения витамина К (гепатиты, цирроз);
- длительный прием медикаментов, блокирующих синтез факторов свертывания крови.

Важно знать

Дефицит витамина К сопровождается снижением активации II, VII, IX и X факторов свертывания крови.

При недостаточности витамина К в крови циркулируют некарбоксилированные, функционально не активные предшественники прокоагулянтов, и как следствие, у человека могут возникнуть носовые, желудочно-кишечные, внутричерепные кровотечения, геморрагии на месте инъекций, кровоизлияния в суставы, кровоточивость десен.

22.4. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ

22.4.1. Гиповитаминоз С

Витамин С (аскорбиновая кислота) — один из наиболее известных водорастворимых витаминов. С цингой (основное проявление авитаминоза С) человече-

ство знакомо издавна. Однако только в 1902 г. В.В. Пашутин — основатель отечественной патофизиологии — пришел к выводу, что цинга возникает в результате отсутствия в пище высокоактивного вещества, не синтезируемого в организме человека.

Аскорбиновая кислота — непременный участник большинства обменных процессов. Она образует окислительно-восстановительную систему, поддерживающую процессы восстановления, необходимые для многих биохимических реакций, включая и синтез белков.

Аскорбиновая кислота активирует синтез коллагена — основного вещества соединительной ткани. При ее участии происходит синтез катехоломинов и тем самым поддерживается нормальная функция нервной ткани. Она необходима для всасывания железа из ЖКТ, для включения его в гем. Аскорбиновая кислота участвует в обмене углеводов (улучшая использование глюкозы), являясь катализатором некоторых ферментов в цикле трикарбоновых кислот. Витамин С положительно влияет на иммуногенез, активируя синтез антител, повышает неспецифическую резистентность организма к различным инфекциям (способствует фагоцитозу, активирует синтез интерферона, комплемента).

Причины гиповитаминоза С:

- недостаток аскорбиновой кислоты в пище;
- расстройства всасывания аскорбиновой кислоты в слизистую оболочку пищеварительного тракта (запоры, понос, глистная инвазия, лямблиоз);
- повышенное расходование витамина С (интенсивность синтетических процессов в организме, активные занятия спортом; сахарный диабет; гипоксия, ацидоз; тяжелые инфекционные заболевания, особенно скарлатина, корь, грипп; беременность, лактация; тиреотоксикоз; хронические воспалительные заболевания; злокачественные опухоли; травматическая, в том числе ожоговая болезнь; хронический стресс);
- ускоренное выведение витамина С из организма.

Проявления недостаточности витамина С непосредственно связаны с участием его в указанных обменных процессах. Наиболее ранние признаки гиповитаминоза С — различные проявления геморрагического диатеза: кровоточивость десен, кровоизлияния в мышцы, в суставы. Появляются сердечная слабость, утомляемость, одышка, понижается устойчивость к инфекциям. При тяжелой форме цинги развиваются некротические процессы (в области мягкого нёба, пищевода, челюстных костей), отмечаются кровоизлияния в слизистые и серозные оболочки и внутренние органы, в толщу мышц, в область волосяных фолликулов кожи (особенно на ногах), надкостницы, суставов и конъюнктивы глаз, в оболочки периферических нервов, внутричерепные кровоизлияния, замедление заживления ран (механических, термических, химических), кахексия.

Основу патогенеза заболевания составляют:

- многообразные нарушения окислительно-восстановительных процессов в различных тканях и органах;
- уменьшение образования дегидроаскорбиновой кислоты, а значит и переноса водорода;

- угнетение синтеза гиалуроновой и хондроитинсерной кислот, кортикостероидных гормонов, коллагена различных видов соединительной ткани, в том числе костей и дентина зубов;
- нарушение гемопоэза;
- снижение синтеза тирозина;
- уменьшение активации фолиевой кислоты и т.д.

22.4.2. Гиповитаминоз B_1

Витамин B_1 (тиамин) участвует в регуляции углеводного обмена, способствуя утилизации глюкозы и сгоранию пировиноградной кислоты. В мозговой ткани тиамин обеспечивает нормальную активность ГАМК, ацетилхолина, серотонина и, тем самым, функцию ЦНС.

Причины гиповитаминоза B_1:

- уменьшение всасывания тиамина (при нарушении структуры и функции слизистой оболочки ЖКТ, при воспалительных процессах, гипоацидных гастритах, хронических нефритах, хронических инфекциях и проч.);
- хроническое недополучение с пищей витамина B_1 (главным образом с зерновыми и бобовыми растительными продуктами, а также с продуктами животного происхождения);
- длительное злоупотребление алкоголем.

Патогенез гиповитаминоза B_1 определяется участием тиамина в углеводном и энергетическом обмене (*рис. 22.2*), в связи с чем наибольшие изменения затрагивают прежде всего функции нервной и сердечно-сосудистой систем (потеря памяти, вялость, развитие параличей, недостаточность правых отделов сердца, тахикардия, отеки). Особенно тяжело авитаминоз B_1 протекает у детей в первые месяцы жизни. При тяжелой недостаточности тиамина α-кетоглутаровая кислота превращается в γ-оксикетоглутаровую кислоту — ее метаболит, оказывающий кардиотоксическое действие. У ребенка происходит резкое нарушение деятельности сердца, часто приводящее к гибели.

Рис. 22.2. Нарушение образования энергии при гиповитаминозе B_1

22.4.3. Гиповитаминоз B_2

Витамин B_2 (рибофлавин) входит в состав ферментов (флавопротеиды), которые участвуют в транспорте водорода, т.е. в тканевом дыхании и синтезе белков (структурных, ферментных). Рибофлавин необходим для нормальной жизнедеятельности кишечной палочки, поддерживающей бактериальный баланс в кишечнике. Рибофлавин поддерживает процесс фагоцитоза.

Причины гиповитаминоза B_2:

- недостаточность поступления витамина B_2 с пищей (крупы, бобовые продукты, но главным образом — печень, почки, яйца, молоко и сыр);
- нарушение переваривания рибофлавина пищи — нарушения функции ЖКТ (ахилия, хронический гастрит, энтерит и проч.);
- уменьшение усвоения витамина B_2 при местных и общих нарушениях кровообращения, ухудшающих поступление витамина из кишечника;
- повышенное расходование и выведение рибофлавина (тиреотоксикоз, острые инфекции, белковая недостаточность, ожоги, сердечная, дыхательная недостаточность).

Ранними признаками недостаточности рибофлавина в организме являются нарушения функции ЦНС: депрессия, истерия. Затем к ним присоединяются поражение губ и трещины кожи, нижней части лица (чешуйчатое шелушение), стоматит, глоссит, дисфункция капилляров, помутнение хрусталика, роговицы. Ухудшение секреции ферментов кишечника приводит к тяжелой патологии, сопровождающейся выделением неоформленного, обильного стула с гнилостным запахом, обилием нейтрального жира, жирных кислот, мышечных волокон.

22.4.4. Гиповитаминоз B_3

Витамин B_3 (никотиновая кислота, витамин РР, ниацин, никотинамид) входит в состав некоторых ферментов (НАД, НАДФ), которые участвуют в тканевом дыхании и обеспечивают почти все метаболические процессы в организме человека.

Причины гиповитаминоза B_3:

- резкое и длительное снижение поступления витамина РР с пищей и/или угнетение синтеза никотиновой кислоты из триптофана;
- нарушение всасывания никотинамида в ЖКТ (ахилия, энтериты, колиты, аскаридоз, лямблиоз);
- повышение потребности организма в витамине (занятия спортом, период интенсивного роста ребенка).

Дефицит никотиновой кислоты сопровождается угнетением витамин-РР-зависимых обменных процессов. При недостаточности никотиновой кислоты прежде всего нарушается функция ЦНС: ухудшается память, мышление, возникает слабоумие (деменция), наступают психические расстройства (галлюцинации — зрительные, слуховые), длительное возбуждение. Значительные патологические изменения обнаруживаются и со стороны ЖКТ (угнетение секреции ферментов; нарушение переваривания пищи, диарея). При тяжелой форме витаминной недостаточности нарушаются структура и функция кожи (дерматит), развивается пеллагра («шершавая кожа»). Заболевание эндемично для террито-

рий и стран, где население питается преимущественно зерновыми культурами (рис, кукуруза) и особенно зерном, очищенным от оболочки. При развитии болезни кожа начинает шелушиться, затем формируется гиперкератоз, участки эритемы или ярко выраженного дерматита с последующей пигментацией кожи. В начале развития гиповитаминоза PP возникает чувство жжения во рту, затем появляются стоматит, гингивит и даже язвы на слизистых оболочках рта, желудка, тонкой и особенно толстой кишки. Возникающие интенсивные боли в области живота сопровождаются длительной диареей, приводящей к гипогидратации организма.

22.4.5. Гиповитаминоз B_5

Витамин B_5 (пантотеновая кислота) входит в состав ацетил-КоА. Поэтому она необходима для нормальной функции цикла трикарбоновых кислот.

Причины авитаминоза B_5:

- длительное полное или частичное голодание с употреблением воды (крайне редко, потому что витамин B_5 содержат практически все пищевые продукты животного, растительного и микроорганизменного происхождения);
- повышенные потребности в витамине (тяжелые инфекционные процессы, повышенные физические нагрузки, охлаждение);
- повышенное выведение пантотеновой кислоты из организма (сахарный диабет, ревматизм);
- недостаточность функции ферментов, включающих пантотеновую кислоту и Ко-А (первые месяцы жизни ребенка).

Дефицит пантотеновой кислоты ведет к развитию недостаточности коэнзима А, сопровождающейся нарушением многообразных метаболических процессов: окисления жирных кислот, окислительного декарбоксилирования, синтеза макроэргов (в цикле трикарбоновых кислот), жиров, фосфолипидов, стероидных гормонов, гема HGB, ацетилхолина и др.

При дефиците пантотеновой кислоты усиливается распад белков, жиров, углеводов, снижаются анаболические процессы, в результате отмечаются расстройства нервной системы (в виде усталости, снижения работоспособности, нарушения сна, головной боли, парестезий, невритов, параличей и др.), эндокринной системы (в виде гипокортицизма дегенеративного происхождения), заболевания сердца, почек, органов пищеварения (в виде дистрофических, функциональных нарушений), атрофия мышц, геморрагии, изъязвления слизистой ЖКТ, задержка роста, развития, анемия.

22.4.6. Гиповитаминоз B_6

Витамин B_6 (пиридоксаль, пиридоксин, пиридоксамин) в организме превращается в пиридоксаль-фосфат, который является кофактором многих ферментов, участвующих в регуляции белкового и ряда других видов обмена. Пиридоксаль активирует всасывание аминокислот из кишечника, их проникновение в ткани, клетки, реабсорбцию их в почках, межуточный обмен аминокислот, синтез белков, образование КоА в печени, синтез пуринов и нуклеиновых кислот, синтез гема и др.

Причины авитаминоза B_6:

- недостаточность поступления в организм растительных (особенно злаковых, бобовых и бананов) и/или животных (мяса, почек, печени, рыбы) продуктов;
- снижение синтеза витамина B_6 в кишечнике с участием сапрофитной микрофлоры;
- нарушения всасывания витамина (заболевания кишечника, назначение противоинфекционных препаратов);
- повышенные потребности в витамине (увеличение белка в пище, охлаждение, интенсивные физические нагрузки).

В патогенезе нарушений, характерных для гиповитаминоза B_6, лежат расстройства в основном белкового обмена (в частности, процессов дезаминирования, трансаминирования и декарбоксилирования аминокислот), а также липидного обмена.

Важно знать

Дефицит витамина B_6 приводит к нарушению процессов переаминирования и декарбоксилирования, что ведет к нарушению обмена многих аминокислот и белкового обмена в целом, а в итоге приводит к изменениям функции нервной системы (повышенная возбудимость, судороги, эпилепсия).

Недостаток витамина B_6 тормозит секреторную активность эндокринных желез (щитовидной, половых, надпочечников).

22.4.7. Гиповитаминоз B_{12}

Витамин B_{12} (цианокобаламин, внешний фактор Касла) в организме превращается в кофактор-кобаламид, входящий в состав многочисленных восстанавливающих ферментов. Этим самым витамин B_{12} активирует процессы кроветворения, регенерации тканей, синтез ДНК, образование миелина.

Причины авитаминоза B_{12}:

- нарушение поступления в организм витамина B_{12} с пищей (главным образом с печенью и мясом);
- повышенные потери витамина (заболевания печени, желудка, кишечника, недостаток фолиевой кислоты);
- нарушение образования комплекса витамина с гастромукопротеином (внутренним фактором Касла) в желудке и двенадцатиперстной кишке;
- нарушение всасывания образованного комплекса через слизистую оболочку тонкой кишки;
- нарушение транспорта витамина с белками крови;
- нарушение элиминация витамина из крови в клетки, ткани и органы;
- нарушение депонирования витамина (в основном в печени);
- нарушение синтеза витамина с участием сапрофитных микроорганизмов в толстой кишке и всасывания через слизистую оболочку кишки в кровь;
- активизация метаболизма витамина в организме и его выведение (главным образом с калом и мочой).

В патогенезе расстройств, характерных для гиповитаминоза B_{12}, лежат нарушения разнообразных биохимических реакций (преимущественно процессов трансаминирования), образования метилкобаламина, снижение активности метионинтрансферазы, синтеза метионина, тетрагидрофолиевой кислоты, пуринов, а в итоге — ослабление синтеза нуклеиновых кислот и белков.

Дефицит витамина B_{12} усугубляется при недостаточности в организме фолиевой кислоты. Недостаточность витамина B_{12} в основном приводит к развитию тяжелой анемии, которая характеризуется резким снижением числа эритроцитов в периферической крови, мегалобластическим типом кроветворения (см. *III раздел «Клинической патофизиологии»: гл. «Патофизиология системы крови»*).

22.5. ГИПЕРВИТАМИНОЗЫ

В основе профилактики и лечения гипоавитаминозов лежит диета, сбалансированная с учетом физиологических потребностей в витаминах, и введение синтетических аналогов витаминов. Однако при избыточном поступлении витаминов в организм (особенно ребенка) они могут оказать токсическое действие, которое обозначается как гипервитаминоз.

Гипервитаминоз А. Возникает из-за приема чрезмерных доз витамина А, превышающих суточную потребность. При гипервитаминозе А возрастает продукция цереброспинальной жидкости и повышается внутричерепное давление, что сопровождается головными болями, головокружением, тошнотой, рвотой. Затем наблюдается нарушение функции печени и почек, торможение созревания и деструкция хрящевой и костной тканей, угнетение синтеза белков, а иногда и тератогенный эффект.

Гипервитаминоз D. Легко возникает у детей, находящихся на искусственном вскармливании, у детей, перенесших родовую травму. При гипервитаминозе происходят интенсивное всасывание кальция из кишечника и рассасывание костей, в результате возникает гиперкальциемия, происходит кальцификация мягких тканей, стенок сосудов, клапанов сердца, гиперкальциурия, развитие почечной недостаточности, уремии, артериальной гипертензии, аритмий сердца, сердечной недостаточности, судорог.

Гипервитаминоз Е. Осложнения при гипервитаминозе связаны с чрезмерным торможением свободнорадикальных реакций, необходимых для завершения фагоцитоза. Длительный прием высоких доз витамина Е может вызвать подавление активности витамина К (появление геморрагий в ЖТК, нарушение заживления ран).

Гипервитаминоз К. Возникает либо при введении больших доз, либо при кумуляции витамина в организме. Гипервитаминоз К сопровождается гемолизом эритроцитов и повышенным образованием метгемоглобина (развитие гемолитического синдрома). Передозировка витамина К у новорожденных может вызвать развитие гемолитической анемии, ядерную желтуху вследствие повышенного содержания билирубина в крови.

Гипервитаминоз С. Возникает при приеме повышенных доз аскорбиновой кислоты. При этом в организме возрастает образование дегидроаскорбиновой кислоты, которая нарушает транспорт глюкозы в клетки, увеличивая ее уровень в плазме крови и приводя к глюкозурии. В повышенных концентрациях эта кис-

лота тормозит высвобождение инсулина β-клетками поджелудочной железы. У лиц с наследственной предрасположенностью длительный прием высоких доз аскорбиновой кислоты может спровоцировать развитие сахарного диабета. Высокие дозы аскорбиновой кислоты вызывают раздражение слизистой оболочки ЖКТ, что проявляется в возникновении тошноты, рвоты, поноса. Избыток витамина С повышает возбудимость ЦНС, нарушает сон.

Гипервитаминоз B_1. Избыточные дозы тиамина могут нарушать активность ферментов печени. Высокие дозы тиамина, обладая ганглиоблокирующим и миорелаксантным эффектом, приводят к падению артериального давления, нарушению сокращения скелетных, дыхательных мышц, угнетению ЦНС, дыхания. Прием тиамина может сопровождаться возникновением аллергических реакций, вплоть до анафилактического шока.

Гипервитаминоз B_6. При избытке пиридоксаля отмечают развитие атаксии, снижение глубокой проприоцептивной и вибрационной чувствительности (особенно нижних конечностей). Длительное введение витамина может привести к угнетению противосвертывающей системы крови.

Гипервитаминоз РР. Длительный прием высоких доз никотиновой кислоты может нарушить функцию печени, так как чрезмерно возрастает содержание в ней НАД и НАДФ и активность дегидрогеназ. Прием никотиновой кислоты сопровождается интенсивным расширением сосудов, что может привести к падению артериального давления. Из-за повышенного освобождения гистамина могут появиться кожный зуд, гиперемия кожи, высыпания типа крапивницы, диспепсия.

Резюме

Витамины: определение, классификация

Витамины — экзогенные вещества, органического происхождения, не синтезируемые в организме в необходимом количестве, не обладающие энергетической ценностью и не служащие пластическим материалом, жизненно необходимые для обеспечения разнообразных метаболических процессов и нормальной жизнедеятельности организма.

Патологические состояния, возникающие при недостаточном количестве или отсутствии витаминов в организме, называются *гипо-* и *авитаминозами*, которые подразделяют на экзогенные и эндогенные.

Недостаточность жирорастворимых витаминов

Витамин А необходим для синтеза родопсина (зрительного пурпура), обеспечивающего нормальное зрение в условиях слабой освещенности. Недостаток витамина А приводит к серьезному нарушению зрения, которое характеризуется потерей остроты зрения в сумерках (куриная слепота), высыханию конъюнктивы и роговицы глаза (ксерофтальмия), усилению кератинизации.

Витамин D принимает участие в регуляции обмена кальция и фосфатов. У детей недостаток витамина D вызывает нарушение фосфорно-кальциевого обмена

и минерализации костной ткани, что приводит к развитию рахита, у взрослых — к остеомаляции.

Витамин Е регулирует процессы перекисного свободнорадикального окисления, являясь антиоксидантом. Дефицит витамина Е приводит к активизации перекисного свободнорадикального окисления липидов в клеточных мембранах, снижению биосинтеза гема и различных белков, нарушению тканевого дыхания.

Витамин К принимает участие в активации II, VII, IX и X факторов свертывания крови. При недостаточности витамина К в крови циркулируют некарбоксилированные, функционально не активные предшественники прокоагулянтов, и как следствие, у человека могут возникнуть носовые, желудочно-кишечные, внутричерепные кровотечения, геморрагии на месте инъекций, кровоизлияния в суставы, кровоточивость десен.

Недостаточность водорастворимых витаминов

Витамин С участвует в окислительно-восстановительных реакциях, являясь антиоксидантом. Недостаточность витамина С приводит к развитию цинги (кровоточивость десен, кровоизлияния в мышцы, в суставы, отеки, анемия). Появляется сердечная слабость, утомляемость, одышка, понижается устойчивость к инфекциям.

Витамин B_1 участвует в регуляции углеводного обмена, способствуя утилизации глюкозы и сгоранию пировиноградной кислоты. В мозговой ткани тиамин обеспечивает нормальную активность ГАМК, ацетилхолина, серотонина и тем самым функцию ЦНС. При недостаточности тиамина развиваются полиневриты, нарушения сердечной деятельности, секреторной и моторной функции ЖКТ.

Витамин B_2 входит в состав ферментов (флавопротеиды), которые участвуют в транспорте водорода, т.е. в тканевом дыхании и синтезе белков (структурных, ферментных). Рибофлавин необходим для поддержания нормального бактериального баланса в кишечнике. Недостаточность рибофлавина в организме проявляется нарушением функции ЦНС (депрессия, истерия), поражением губ, образованием трещин кожи, нижней части лица (чешуйчатое шелушение), стоматитом, глосситом, дисфункцией капилляров, помутнением хрусталика, роговицы.

Витамин B_3 входит в состав некоторых ферментов (НАД, НАДФ), которые участвуют в тканевом дыхании и обеспечивают почти все метаболические процессы в организме человека. При недостаточности никотиновой кислоты прежде всего нарушается функция ЦНС (ухудшается память, мышление, возникает слабоумие — деменция), наступают психические расстройства (галлюцинации — зрительные, слуховые), отмечаются изменения со стороны ЖКТ, нарушаются структура и функция кожи — развивается пеллагра.

Витамин B_5 участвует в составе ацетил-КоА в синтезе жирных кислот, холестерола, кетоновых тел, обезвреживании чужеродных веществ в печени. При дефиците пантотеновой кислоты усиливается распад белков, жиров, углеводов, снижаются анаболические процессы, в результате отмечаются расстройства нервной, эндокринной системы, заболевания сердца, почек, изъязвления слизистой ЖКТ, атрофия мышц, геморрагии, задержка роста, развития, анемия.

Витамин B_6 играет ключевую роль в обмене аминокислот, синтезе гема. Недостаток витамина проявляется повышенной возбудимостью ЦНС, полиневритами, торможением секреторной активности эндокринных желез, анемией.

Витамин B_{12} активирует процессы кроветворения, регенерации тканей, синтез ДНК, образование миелина. Недостаток витамина сопровождается развитием мегалобластической анемии, изменениями в ЖКТ (глоссит, атрофия слизистой желудка) и нервной системе (фуникулярный миелоз).

Вопросы и задачи для повторения

1. Классификация типовых форм нарушения обмена витаминов.
2. Причины, проявления и принципы терапии дефицита водорастворимых витаминов.
3. Причины, проявления и принципы терапии дефицита жирорастворимых витаминов.
4. Гипервитаминозы, виды, проявления.

Задача 1

У детей недостаток витамина D приводит к развитию рахита.
Объясните механизм развития рахита при недостатке витамина D.

Задача 2

Основное проявление авитаминоза С — цинга.

1. Назовите основные проявления недостаточности витамина С.
2. Объясните патогенез заболевания.

Патофизиология водно-электролитного обмена

23

23.1. Содержание воды в организме и механизмы регуляции водного баланса. Виды нарушений водного обмена 523
23.2. Причины, патогенез, виды и последствия гипо- и гипергидратации организма 530
23.3. Отек: виды, патогенез, принципы коррекции 536
Вопросы и задачи для повторения 543

23.1. СОДЕРЖАНИЕ ВОДЫ В ОРГАНИЗМЕ И МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ВОДНОГО БАЛАНСА. ВИДЫ НАРУШЕНИЙ ВОДНОГО ОБМЕНА

Вода — один из важнейших компонентов живого организма. У новорожденных детей она составляет 75–80% массы тела, у взрослых мужчин массой около 70 кг — 53–55% (до 60%), а у женщин — 43–45% (до 50%). Из этого количества на *внутриклеточную* воду приходится 25–30% у мужчин и 18–20% у женщин, а на *внеклеточную* у тех и других — около 25%. Внеклеточная вода складывается из *интерстициальной* (15–17%), *плазменной* (4–5%) и *трансцеллюлярной* (1–2%). К трансцеллюлярной жидкости относятся камерная влага глаз, спинномозговая, суставная и синовиальная жидкость, содержимое почечных канальцев, пищеварительные соки. По мере старения организма общее количество воды уменьшается до 50% массы тела у мужчин и 42–44% у женщин. При этом количество внутриклеточной воды уменьшается, а внеклеточной увеличивается. У лиц с ожирением воды в организме меньше, а у лиц с увеличенной мышечной массой больше.

Во внутриклеточной жидкости более высокие концентрации ионов калия, магния, фосфатов и сульфата, а во внеклеточной — ионов натрия, хлора и гидрокарбоната, что регулируется мембраносвязанными АТФ-азами и обеспечивает формирование биоэлектрических потенциалов. Натрий — основной катион и осмотически активный компонент внеклеточной жидкости, поэтому изменения объема внеклеточной жидкости сопряжены с изменениями общего содержания натрия в организме, в том числе при его избыточном поступлении с пищей или нарушении выведения почками и т.п. Клеточные мембраны абсолютно проницаемы для воды и непроницаемы для большинства белков. Так, концентрация белка в интерстициальной жидкости составляет 4 г/л, в лимфе — 39 г/л, в плазме крови — 66–80 г/л, а во внутриклеточном пространстве — 150 г/л. Онкотическое давление, создаваемое белками в разных компартментах организма, участвует в распределении воды. Значительный вклад в содержание воды вносят уровень осмотически активных веществ — глюкозы и мочевины.

В течение суток у новорожденного обменивается около 50% объема внеклеточной воды, у взрослого около 15%. За сутки в организм взрослого человека должно поступать около 2,5–2,7 л воды (около 1,2–1,5 л с питьем, около 1 л с пищей, 0,2–

0,4 л воды образуется эндогенно в результате метаболизма). Для сохранения водного баланса и гомеостаза суточное выделение воды из организма должно соответствовать поступлению, т.е. равняться 2,5–2,7 л воды. При этом около 1,4–1,6 л выделяется с мочой, 0,5–0,7 л выводится через легкие; 0,5–0,7 л — через кожу и около 0,005–0,1 л — с калом. Поступление воды регулируется из центра жажды, главными стимуляторами которого являются увеличение осмоляльности плазмы, дегидратация клеток и ангиотензин II.

У здорового человека в оптимальных условиях (температура, влажность и т.д.) через легкие, кожу и кишечник выделяется постоянное количество воды, а сохранение водного баланса обеспечивается главным образом выделительной функцией почек, в регуляции которой важнейшую роль играют антидиуретический гормон гипофиза (АДГ, вазопрессин), РААС, предсердный натрийуретический фактор, простагландины, катехоламины, глюкокортикоиды и др. Афферентным звеном регуляторных систем служат осмо-, баро- и волюморецепторы сосудистой стенки.

Роль антидиуретического гормона. Этот гормон секретируется в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса (*рис. 23.1*), накапливается в задней доле гипофиза и выделяется из нее при увеличении осмоляльности плазмы крови (главным образом при увеличении в крови натрия, глюкозы, мо-

Рис. 23.1. Регуляция секреции антидиуретического гормона и его основные эффекты

чевины и т.п.), уменьшении наполнения предсердий, легочных вен, артериальных сосудов шеи и грудной клетки (например, при уменьшении ОЦК и длительном вертикальном положении человека, при уменьшении сердечного выброса), а также при некоторых стрессовых ситуациях (боль, волнение), тошноте, рвоте, под влиянием ангиотензина II, β-адреномиметиков, ацетилхолина, никотина, фенобарбитала, эфира.

Раздражая V_2-рецепторы эпителия дистальных канальцев и собирательных трубок почек, АДГ увеличивает реабсорбцию воды, задерживая ее в организме. Кроме того, АДГ (вазопрессин) участвует в поддержании сосудистого тонуса и регуляции артериального давления. Повышенное его выделение вызывает спазм сосудов путем стимуляции V_1-рецепторов гладких мышц, что приводит к увеличению в них ионов Ca^{2+}.

Выделение АДГ может тормозиться при уменьшении осмоляльности плазмы крови, увеличении наполнения предсердий, артериальных сосудов шеи и грудной клетки (например, при гиперволемии, длительном горизонтальном положении человека, в состоянии невесомости и др.), а также при охлаждении организма или под влиянием α-адреномиметиков, этанола, морфина, резерпина, глюкокортикоидов (при одновременном повышении чувствительности рецепторов почечных канальцев к АДГ). При уменьшении выделения АДГ диурез увеличивается, и больше воды выводится из организма.

Помимо главных эффектов АДГ — антидиуретического и вазопрессорного, известно также, что АДГ принимает участие в регуляции секреции АКТГ, усиливает процесс высвобождения тиреотропного гормона, увеличивает синтез простагландинов интерстициальными клетками мозгового слоя почек и вызывает сокращение мезангиальных клеток клубочков, оказывает митогенное действие, вызывает агрегацию тромбоцитов и высвобождение некоторых прокоагулянтов и активатора плазминогена. Предполагают даже участие АДГ в процессах памяти и обучения.

Уровень АДГ в плазме крови колеблется в течение суток — максимален ночью и ранним утром, минимален — в середине дня. При обезвоживании может возрастать в 3–5 раз. 50% АДГ инактивируется в печени, около 40% — в почках и 7–10% выводится с мочой в неизмененном виде.

При врожденном или приобретенном дефиците АДГ развивается *синдром несахарного мочеизнурения* (диабета), характеризующегося полиурией до 10–20 л/сут с низкой плотностью мочи и компенсаторной жаждой и полидипсией. Возможно также развитие нефрогенного несахарного мочеизнурения, обусловленого врожденной или приобретенной нечувствительностью рецепторов почек к АДГ (например, при гипокалиемии или гиперкальциемии).

Синдром неадекватной секрециии АДГ может наблюдаться при опухолях задней доли гипофиза, нарушениях нейроэндокринной регуляции, под влиянием химических веществ (литий), лекарственных препаратов (диметилхлортетрациклин и др.), а также при введении регуляторных механизмов «в заблуждение». Примеры ошибочного регулирования водно-электролитного баланса будут рассмотрены ниже.

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Из субстрата, вырабатываемого печенью, в юкстагломерулярном аппарате (ЮГА) почек образуется и на-

капливается в виде гранул *ренин* (гликопротеин, мол. масса — 40 тыс.), который как гормон выделяется в кровь при уменьшении почечного кровотока (обусловленного как заболеванием самих почек, так и уменьшением ОЦК, снижением артериального давления), увеличении в моче натрия и хлора; влиянии адреномиметиков, простациклина и др. (*рис. 23.2*).

Образование ренина не является только функцией почек. Ренин-ангиотензиновая система широко представлена в сердце, мозге и эндотелии сосудистой стенки.

В плазме крови под влиянием ренина из α_2-глобулина образуется декапептид *ангиотензин I* (*АТ-I*), который при участии АПФ, преимущественно в легких, а также в стенках сосудов переходит в октапептид *ангиотензин II* (*АТ-II*) и далее в гептапептид *ангиотензин III* (*АТ-III*). Последнего в 5 раз меньше, чем ангиотензина II.

Ангиотензин II стимулирует центр жажды, повышает активность симпатических нервов, обладает прессорными свойствами (вызывает спазм сосудов, повышая содержание кальция в гладкомышечных клетках). Сосудосуживающая активность АТ-II в 50 раз выше, чем у адреналина. АТ-II уменьшает скорость гломерулярной фильтрации, стимулирует выделение АДГ, что способствует задержке воды в организме. Кроме того, ангиотензин II и ангиотензины III и IV являются мощными стимуляторами клубочковой зоны коры надпочечников и, раздражая специальные рецепторы, усиливают выделение минералокортикоида альдостерона (*вторичный альдостеронизм*). Выделение альдостерона может усиливаться также под влиянием гипонатриемии, гиперкалиемии, простангландина Е, АКТГ.

Альдостерон через специальные рецепторы в дистальных канальцах и собирательных трубках почек, в дистальных отделах толстой кишки, а также в слюнных и потовых железах вызывает усиление синтеза различных специализированных внутриклеточных белков, которые увеличивают реабсорбцию в кровь Na^+ и секрецию из крови K^+ и H^+. Задержка Na^+ в плазме крови сопровождается увеличением ее осмоляльности, что по описанному выше механизму приводит к выделению АДГ и усилению реабсорбции воды, уменьшению диуреза, задержке воды в организме и нормализации осмоляльности плазмы (*осморегулирующий рефлекс*).

Необходимо отметить, что, помимо стимуляторов РААС, у нее существуют естественные и искусственные ингибиторы. Например, выделение ренина из юкстагломерулярного аппарата почек тормозят АДГ, альдостерон (по принципу обратной связи), увеличение ОЦК, гипернатриемия, β-адреноблокаторы, индометацин и др. Блокаторы АПФ (например, эналаприл и лизиноприл) препятствуют превращению ангиотензина I в ангиотензин II и ангиотензин III. Предсердный натрийуретический фактор, ингибиторы рецепторов ангиотензин II, блокируя рецепторы ангиотензина II и ангиотензина III в клубочковой зоне надпочечников, тормозят выделение альдостерона и ослабляют другие эффекты ангиотензина. Блокировать рецепторы альдостерона в почках, кишечнике, слюнных и потовых железах могут альдактон, спиронолактон и др.

Мощным естественным ингибитором РААС является *предсердный натрийуретический фактор* (ПНУФ, *син.* ПНФ, ПНУП — предсердный натрийуретический пептид), образующийся в кардиомиоцитах главным образом предсердий при их растяжении (застойная сердечная недостаточность, хроническая почечная недо-

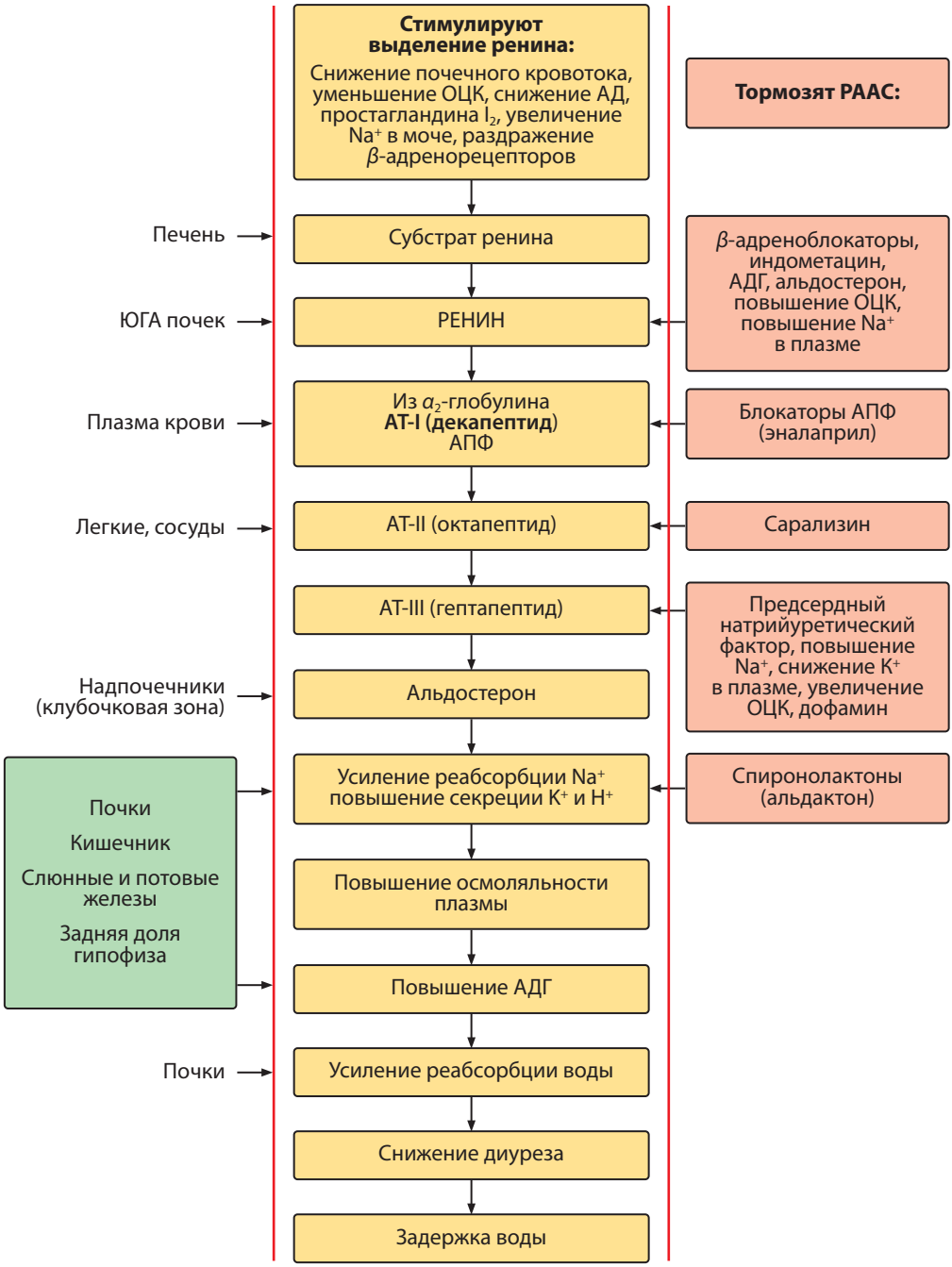


Рис. 23.2. Регуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ее роль в поддержании водно-электролитного баланса

статочность, острое повышение артериального давления, гиперволемия и т.п.). Некоторое количество натрийуретических пептидов синтезируют клетки легких и коры надпочечников. Секреция ПНФ возрастает под влиянием глюкокортикоидов, вазопрессина, эндотелина и стимуляции α-адренорецепторов. ПНФ повышает экскрецию с мочой натрия, магния и хлора и почти не влияет на выделение калия, оказывает диуретическое и натрийуретическое действие через усиление почечной фильтрации путем уменьшения тонуса приводящих и увеличения тонуса отводящих почечных артериол, снижения секреции ренина и ингибирования синтеза альдостерона (ПНФ блокирует рецепторы ангиотензин II и ангиотензин III на клетках клубочковой зоны надпочечников). Мочегонное действие ПНФ в 1 тыс. раз превосходит эффект фуросемида. ПНФ вызывает вазодилатацию путем прямого взаимодействия с рецепторами гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к активации гуанилатциклазы, увеличению цГМФ и уменьшению в них кальция. Следует заметить, что накопление цГМФ в клетках-мишенях для натрийуретических пептидов определяет большинство функциональных эффектов — вазодилатацию, угнетение секреции ренина, АДГ, кортизола, альдостерона, увеличение почечного кровотока и клубочковой фильтрации и другие ПНУП — антагонисты вазоконстрикторных систем организма (симпатоадреналовой, РААС). Нарушения могут быть связаны как с уменьшением синтеза натрийуретических пептидов, так и с нечувствительностью к ним соответствующих рецепторов. Например, при хронической застойной сердечной недостаточности, на фоне увеличения секреции ПНУФ, развивается рефрактерность рецепторов к данным пептидам, что усиливает проявления вторичного альдостеронизма — венозный застой, отеки и др.

РААС в здоровом организме включается быстро и достаточно надежно поддерживает водно-электролитный баланс, от которого зависят ОЦК, величина артериального давления, деятельность сердца, почек и других систем организма.

Активация РААС имеет компенсаторное значение при острой и на ранних этапах хронической сердечной недостаточности. Однако чрезмерная и длительная гиперактивация РААС вызывает негативные последствия: увеличение общего периферического сопротивления сосудов и нарушение перфузии органов, увеличение постнагрузки на ослабленное сердце, задержку жидкости в организме с увеличением преднагрузки на сердце, венозного застоя и отеков, прогрессирование ремоделирования сердца и сосудов в процессе гипертрофии с развитием кардиосклероза (АТ-II стимулирует синтез коллагена), аритмии сердца на фоне задержки натрия в организме и гипокалиемии.

В ряде случаев при поражении надпочечников продукция альдостерона может быть пониженной (например, при *болезни Аддисона*) или повышенной (гиперкортицизм, *первичный альдостеронизм*). Избыточное выделение альдостерона может быть результатом «ошибочного регулирования» (*вторичный альдостеронизм*). В этих случаях развиваются выраженные нарушения водно-электролитного обмена, примеры которого будут описаны ниже.

Рассмотренные выше механизмы регулируют прежде всего содержание общей воды на уровне целого организма и величину ОЦК. Обмен воды между сосудистым руслом и тканями осуществляется по известному механизму Э. Старлинга

(1896), суть которого в современной интерпретации сводится к следующему. Через стенки капилляров достаточно легко перемещаются вода, электролиты, некоторые органические соединения, но труднее транспортируются белки. Концентрация белка в плазме крови — 60–80 г/л, а в тканевой жидкости колеблется от 10 до 30 г/л. При этом величина онкотического давления в крови равна 25–28 мм рт. ст., а в интерстициальном пространстве — около 5 мм рт. ст. Разность этих давлений (19–22 мм рт. ст.) есть *эффективная онкотическая всасывательная сила* (ЭОВС), под действием которой вода всасывается в капилляры из интерстициального пространства и удерживается в сосудах. Кровь движется в сосудах благодаря градиенту (разнице) гидростатического давления в артериальных и венозных сосудах. Гидростатическое давление крови в капиллярах неодинаковое и колеблется от 30–32 мм рт. ст. в артериальном конце капилляра до 8–10 мм рт.ст. в венозном конце. Величина давления тканевой жидкости отрицательна (на 6–7 мм рт.ст. ниже величины атмосферного давления) и обладает присасывающим эффектом. Разность между гидростатическим давлением крови и гидростатическим давлением интерстициальной жидкости называется *эффективным гидростатическим давлением* (ЭГД), которое колеблется от 36–38 мм рт.ст. в артериальном конце капилляра до 14–16 мм рт. ст. в венозном конце.

В тех капиллярах, где ЭГД выше ЭОВС, происходит фильтрация жидкости из сосудов в интерстициальное пространство, а в тех капиллярах, где ЭГД меньше ЭОВС, — резорбция (всасывание) жидкости из ткани в сосудистое русло. Следует отметить, что один и тот же капилляр в зависимости от интенсивности кровообращения (покой или нагрузка) может или фильтровать жидкость, или ее всасывать. У здорового человека за сутки из крови в ткань фильтруется до 20 л жидкости, 17 л всасывается обратно в капилляры и около 3 л оттекает из ткани по лимфатическим капиллярам и через лимфатическую систему возвращается в сосудистое русло (*рис. 23.3*).

Нарушение обмена воды между кровью и интерстициальным пространством может наблюдаться при:

- изменениях гидростатического давления в капиллярах;
- изменениях онкотического давления в крови и интерстиции;
- повышении проницаемости сосудистой стенки для белков;
- нарушениях лимфооттока.

Обмен жидкости между внутри- и внеклеточным пространством осуществляется по *закону изоосмоляльности*, согласно которому вода перемещается через биологические мембраны в сторону большего осмотического давления до тех пор, пока осмоляльность по обе стороны мембраны не уравняется. В норме осмоляльность внутри и вне клеток равна 285 мОсм/кг H_2O и зависит главным образом от содержания Na^+, глюкозы, мочевины и других осмотически активных веществ, содержание которых может изменяться при патологии почек, надпочечников, при сахарном диабете, повреждении клеток и т.д. Это может повлечь за собой или обезвоживание клеток (при увеличении осмоляльности внеклеточной жидкости), или их гипергидратацию (при уменьшении осмоляльности внеклеточной жидкости).

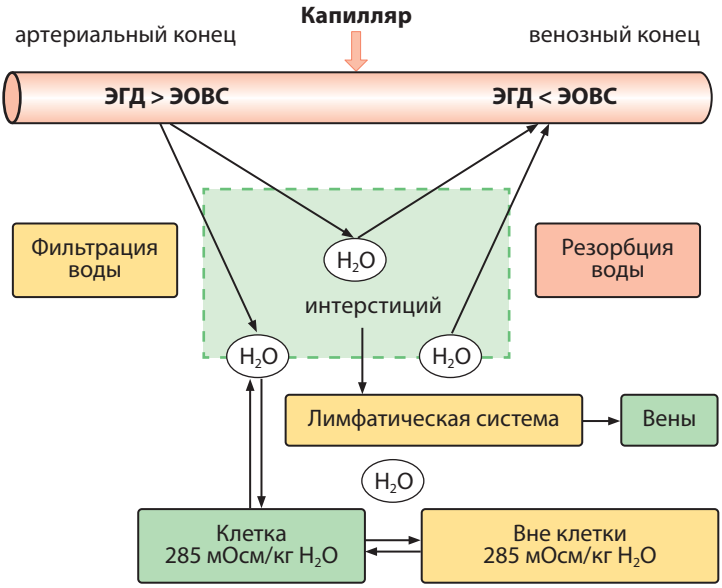


Рис. 23.3. Обмен воды между кровью и тканями:
ЭГД — эффективное гидростатическое давление; ЭОВС — эффективная онкотическая всасывающая сила

Также важно, что и внутри, и вне клеток часть воды находится в связанном, а часть в свободном (мобильном) состоянии. Количественное соотношение этих фракций воды в различных органах неодинаковое и может изменяться при патологии.

Виды нарушений водно-электролитного обмена. Все нарушения водного обмена в организме (*дисгидрии*) принято делить на два основных вида: *гипогидратацию* и *гипергидратацию*, которые в зависимости от величины осмоляльности внеклеточной жидкости подразделяют на *изоосмоляльную* (изотоническую), *гипоосмоляльную* (гипотоническую), *гиперосмоляльную* (гипертоническую).

Выделяют также ассоциированные формы нарушений: внеклеточную гипогидратацию с внутриклеточной гипергидратацией и наоборот а также гипо- и гиперосмолярные синдромы.

23.2. ПРИЧИНЫ, ПАТОГЕНЕЗ, ВИДЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ ГИПО- И ГИПЕРГИДРАТАЦИИ ОРГАНИЗМА

Гипогидратация. *Обезвоживание* (гипогидратация, дегидратация, эксикоз) развивается в тех случаях, когда потери воды превышают поступление ее в организм и возникает отрицательный водный баланс.

Недостаточное поступление воды в организм (истинная гипертоническая гипогидратация) наблюдается при водном голодании, повреждении центра жажды, при неврологических и психических заболеваниях, коматозных состояниях, при затруднении глотания, непроходимости пищевода и др. При полном прекращении поступления воды в организм продолжительность жизни взрослого человека —

6–8 сут, а ребенка массой около 7 кг — в 2 раза меньше. Маленькие дети больше воды теряют через кожу (перспирация) и легкие, а также с мочой, так как окончательное формирование всех функций почек завершается только в возрасте 11 лет. У детей интенсивнее происходит обмен внеклеточной воды и значительно выше чувствительность к ее дефициту.

Повышенная потеря воды из организма может происходить в результате следующих причин: массивной кровопотери, полиурии, неукротимой рвоты, профузного поноса, желудочно-кишечных свищей, гипервентиляции легких, усиленного потоотделения (перспирация воды может достигать 10–14 л/сут), лихорадки (повышение температуры тела на 1 °С сопровождается потерей воды 0,5 л/сут), обширных ожогов с ликвореей, диабетических ком (кетоацидотическая и особенно гиперосмоляльная), первичного дефицита в организме электролитов (главным образом натрия).

При эквивалентной потере воды и электролитов, т.е. в тех случаях, когда теряется жидкость, по электролитному составу близкая к плазме крови и интерстициальной жидкости, развивается *изоосмоляльная гипогидратация*. Ее можно наблюдать у больных на первой стадии после массивной кровопотери, у больных с кишечным токсикозом (дизентерия, энтерит, холера, язвенный колит), при стенозе привратника, высокой непроходимости тонкого кишечника, т.е. при состояниях, сопровождающихся обильной рвотой или диареей, а также при массивных ожогах, кишечных свищах, длительном применении некоторых диуретиков и в других случаях.

При этом виде обезвоживания осмоляльность внутри и вне клеток не изменяется. Уменьшается главным образом объем внеклеточной воды, и ведущие симптомы обусловлены нарушением кровообращения: уменьшением минутного объема сердца (МОС), артериального давления, центрального венозного давления и др.

Если потеря электролитов преобладает над потерей воды, то развивается *гипоосмоляльная гипогидратация*. При этом осмотическое давление внутри клеток оказывается выше, чем во внеклеточном пространстве, поэтому вода по закону изоосмоляльности перемещается в клетки, вызывая их отек и набухание.

Причины гипоосмоляльного обезвоживания:

- обильное и длительное потоотделение;
- дефицит минералокортикоидов при недостаточности надпочечников (болезнь Аддисона);
- рвота, понос;
- коррекция изоосмоляльного обезвоживания водой без электролитов и др.

При неправильном проведении гемодиализа или перитонеального диализа быстрое снижение осмоляльности плазмы может вызвать отек нервных клеток, судороги, кому.

Важно знать

Последствия такого вида обезвоживания обусловлены нарушениями кровообращения, значительным уменьшением ОЦК, увеличением вязкости крови, нарушениями сердечной деятельности (уменьшением ударного и минутного объемов сердца), нарушением КОС (при неукротимой рвоте — алкалоз, при профузном поносе — ацидоз), выраженной гипоксией.

Важно отметить, что при гипоосмоляльной гипогидратации у больных может отсутствовать жажда (так как осмоляльность плазмы низкая, а в клетках много воды).

Если потеря воды преобладает над потерей солей, то развивается *гиперосмоляльная гипогидратация*. Она наблюдается при недостаточном поступлении воды в организм, лихорадке с обильным потоотделением, искусственной вентиляции легких без увлажнения дыхательной смеси, несахарном мочеизнурении, инфузиях гипертонических растворов и средств парентерального питания, питье морской воды на фоне обезвоживания, сахарном диабете (глюкозурия сопровождается полиурией, а высокая осмоляльность плазмы крови обусловлена гипергликемией), почечной недостаточности (сочетание полиурии и азотемии — увеличения содержания в крови мочевины и других осмотически активных веществ, т.е. при осмотическом диурезе).

На фоне общего обезвоживания воду главным образом теряют клетки, так как она будет перемещаться во внеклеточное пространство, т.е. в сторону большего осмотического давления. Для таких больных характерны мучительная жажда, неврологические симптомы: возбуждение, беспокойство, спутанность сознания, повышение температуры тела и др.

Компенсаторные изменения при обезвоживании сводятся к рефлекторному возбуждению центра жажды (исключая гипоосмоляльную форму) под влиянием гиперосмоляльности плазмы, уменьшения объема внутриклеточной воды и ангиотензина II. Полидипсия (повышенное потребление воды) приводит к увеличению поступления воды (если это возможно) и восстановлению водного баланса.

Жажда может появиться даже при небольшом дефиците воды, сопровождающемся гипернатриемией. Дефицит 3–4 л воды вызывает мучительную жажду.

Активируется РААС (по описанному выше механизму), увеличивается секреция АДГ гипофизом, диурез уменьшается, и вода задерживается в организме. Компенсаторные изменения оказываются достаточными только при легкой форме обезвоживания, когда дефицит воды составляет меньше 5% от должной величины. При этом у больных могут отсутствовать типичные симптомы обезвоживания, не считая тахикардии.

При дефиците воды 5–10% развивается обезвоживание средней тяжести, дефиците более 10% — тяжелая дегидратация. Дефицит более 12% воды приводит к развитию гиповолемического шока и почечной недостаточности (*табл. 23.1*).

Последствия дегидратации зависят главным образом от ее тяжести, но для всех форм обезвоживания характерны следующие симптомы: сухость кожи (особенно в подмышечной и паховой области), сухость слизистых оболочек, гипосаливация (при длительном процессе способствует развитию воспалений в ротовой полости); гладкий красный с глубокими морщинами язык; запавшие и мягкие при надавливании глазные яблоки; сниженный тургор тканей (кожи, мышц).

Важно знать

В зависимости от степени дегидратации выявляются признаки *нарушения сердечной деятельности* (тахикардия, уменьшение ударного и минутного объема, возможна остановка сердца); снижается артериальное и центральное ве-

Табл. 23.1. Формы обезвоживания в зависимости от дефицита воды и их основные проявления

Форма обезвоживания	Легкая	Средней тяжести	Тяжелая	Шок
Дефицит воды, % от должной величины	< 5%	5–10%	10–12%	Более 12%
Дефицит ОЦК, % от должной величины	15%	16-25%	26–40%	Более 40%
Частота сердечных сокращений	100	120	140	Слабый частый пульс
Среднее артериальное давление	Норма	↑	↓	↓
Минутный объем сердца	Норма	↑	↓	↓↓
Ударный объем сердца	Норма	↓	↓↓	↓↓↓
Центральное венозное давление	Норма	↓	↓↓	↓↓↓
Диурез	Норма	↓	↓↓	Анурия
КОС	Норма	Компенсированный ацидоз	Некомпенсированный метаболический ацидоз	Смешанный некомпенсированный ацидоз
P_aO_2	Норма	Норма	↓	↓↓

Примечание: стрелка обозначает направление изменения показателя (увеличение/уменьшение); количество стрелок обозначает степень изменения показателя.

нозное давление, нарушается периферическое кровообращение (в тяжелых случаях может развиться коллапс). Повышается вязкость крови и связанный с этим риск образования тромбов и ДВС-синдрома в тяжелых случаях. Развивается гипоксия.

Из-за ослабления почечного кровотока, уменьшения фильтрации в клубочках и увеличения реабсорбции воды в собирательных трубках почек *снижается диурез*. При тяжелом обезвоживании на фоне олиго- и анурии могут появиться *признаки почечной недостаточности* (азотемия, ацидоз и др.). Угнетается перистальтика желудка и кишечника, *нарушаются процессы переваривания и всасывания,* могут быть запор, парезы кишечника и другие расстройства. Из неврологических симптомов следует обратить внимание на слабость, вялость, апатию, сонливость или возбуждение, повышение температуры тела, в тяжелых случаях помрачение сознания, галлюцинации, бред.

Принципы терапии обезвоживания сводятся к устранению вызвавшей его причины, введению изотонических или гипертонических растворов в зависимости от вида обезвоживания. Коррекция проводится обязательно под контролем осмометрии, pH-метрии и других показателей гомеостаза. Применяют средства, улуч-

шающие микроциркуляцию и реологические свойства крови, проводят симптоматические мероприятия.

Гипергидратация. Задержка воды в организме (гипергидратация, гипергидрия) наблюдается или при чрезмерном введении воды (водная интоксикация), или при недостаточном ее выведении из организма. В обоих случаях развивается положительный водный баланс. Аналогично обезвоживанию в зависимости от величины осмоляльности внеклеточной жидкости гипергидратация может быть *изоосмоляльной*, *гиперосмоляльной* и *гипоосмоляльной*.

Изоосмоляльная гипергидратация развивается при вливании больших количеств изотонических растворов, сердечно-сосудистой недостаточности, токсикозах беременности, болезни Иценко—Кушинга (избыточной продукции АКТГ гипофизом), вторичном альдостеронизме, гипопротеинемиях (нефротический синдром, голодание, печеночная недостаточность), нарушениях лимфооттока.

Последствия такой гипергидратации сводятся к увеличению ОЦК (*олигоцитемическая гиперволемия*), повышению артериального давления, перегрузке сердца с риском развития его недостаточности, а также к выраженному отечному синдрому с угрозой развития в тяжелых случаях отека легких, отека мозга.

Гиперосмоляльная гипергидратация развивается в том случае, когда задержка солей преобладает над задержкой воды и осмоляльность внеклеточной жидкости оказывается больше, чем внутри клеток.

Причины:

- введение больших количеств гипертонических растворов;
- вынужденное неограниченное питье морской воды, осмоляльность которой значительно превышает осмоляльность плазмы крови;
- вторичный альдостеронизм;
- патология почек, характеризующаяся преимущественным нарушением выведения солей (тубулопатии, ферментопатии) и мочевины (сочетание олигурии и азотемии при почечной недостаточности).

При этом на фоне увеличения объема и осмоляльности внеклеточной жидкости происходит обезвоживание клеток. Возникает внутриклеточная дегидратация на фоне внеклеточной гипергидратации (ассоциированное нарушение). Несмотря на избыток воды в организме, больных беспокоит жажда, а дополнительное поступление воды только усугубляет процесс. У больных резко возрастают ОЦК, артериальное и центральное венозное давление, развивается перегрузка сердца (возможна его остановка), выражены неврологические симптомы, признаки повышения внутричерепного давления, могут развиться отеки мозга и легких. На фоне почечной недостаточности осмоляльность обычно повышается как вне, так и внутри клеток, так как задерживающаяся в организме мочевина легко проникает через все биологические мембраны. Происходят отек и набухание клеток.

Гипоосмоляльная гипергидратация развивается в том случае, когда задержка воды в организме сопровождается снижением осмоляльности внеклеточной жидкости. Такие нарушения могут возникать при чрезмерном введении бессолевых растворов, превышающем выделительную способность почек; при повышенной

неадекватной секреции АДГ, циррозе печени, почечной недостаточности, недостаточности кровообращения с отечным синдромом и др.

У больных увеличивается объем внеклеточной воды, гиперволемия выражена слабее, чем при вышеописанных формах гипергидрии, так как значительная часть воды перемещается в сторону большего осмотического давления, т.е. внутрь клеток, вызывая их осмотическое повреждение и развитие синдрома водной интоксикации (водного отравления). Происходит гемолиз эритроцитов, сопровождающийся гемоглобинурией; полиурия сменяется анурией с признаками почечной недостаточности. Характерны рвота, понос. Рано появляются неврологические симптомы: вялость, апатия, судороги, помрачение сознания.

Следует оговориться, что уменьшение осмоляльности плазмы крови менее 280 мОсм/кг H_2O, независимо от общего количества воды в организме (гипо- или гипергидратация), называется *гипоосмоляльным синдромом*. Он всегда сопровождается гипергидратацией клеток и признаками водной интоксикации (даже на фоне обезвоживания). Снижение осмоляльности плазмы ниже 250–230 мОсм/кг H_2O приводит к смерти. К наиболее частым причинам развития этого синдрома относят потерю натрия с мочой при дефиците альдостерона или нечувствительности к нему канальцев почек, интенсивную потерю натрия с потом, рвотными массами, поносом, а также чрезмерное разведение его концентрации на фоне гипергидратации.

При увеличении осмоляльности плазмы крови более 300 мОсм/кг H_2O (на фоне как гипо-, так и гипергидратации) развивается *гиперосмоляльный синдром*, сопровождающийся клеточной дегидратацией. Он наблюдается у больных на фоне гипернатриемии (более 150–200 ммоль/л) алиментарного происхождения, при гломерулонефрите, белковом голодании, первичном альдостеронизме, лихорадке, длительном приеме глюкокортикоидов и др. Гиперосмоляльность плазмы и внеклеточной жидкости возникает у больных сахарным диабетом за счет увеличения в крови глюкозы, у больных с почечной недостаточностью за счет мочевины и других осмотически активных веществ. Оба синдрома (гипо- и гиперосмоляльный) схожи по клиническим проявлениям, так как в обоих случаях ведущими являются неврологические нарушения (рвота, судороги, кома), но тактика врача должна быть разной. Коррекция проводится строго под контролем осмометрии и количества воды в организме.

Компенсаторные изменения в организме при гипергидратации зависят от вызвавшей ее причины. При избыточном поступлении воды в организм увеличивается ОЦК и тормозится выделение АДГ, повышается диурез. Положительный водный баланс развивается только в том случае, если поступление воды превышает выделительную функцию почек, а также на фоне гипернатриемии (включается осморегулирующий рефлекс — увеличивается выделение АДГ).

Данный рефлекс играет огромную роль в поддержании гомеостаза, так как увеличение в крови натрия, повышая осмоляльность крови, должно вызвать опасную дегидратацию клеток (по закону изоосмоляльности), но в большинстве случаев этого не происходит из-за задержки воды, которая нормализует осмоляльность внеклеточной жидкости. Важно заметить, что по концентрации натрия в плазме крови не всегда можно судить о количестве его в целом организме. Например, при

хронической сердечной недостаточности развивается вторичный альдостеронизм, и количество натрия в организме растет, но задержка воды с помощью АДГ нормализует концентрацию натрия. Правда, при этом увеличиваются ОЦК, общее периферическое сопротивление сосудов, венозный застой, отеки.

При *первичном альдостеронизме* (синдроме Конна) чрезмерная задержка натрия в организме и увеличение осмоляльности плазмы крови вызывает повышенное выделение АДГ, но из-за нечувствительности рецепторов к АДГ в почках вода не реабсорбируется в нужном количестве (более 90% больных имеют полиурию), и концентрация натрия в плазме крови остается высокой, что вызывает опасное обезвоживание клеток на фоне общей гиперосмоляльной гипогидратации организма. При этом на фоне уменьшения ОЦК обычно растет артериальное давление, что можно объяснить влиянием избытка натрия и вазопрессина на сосуды (увеличение общего периферического сопротивления сосудов).

Не следует забывать и роль жажды в регуляции осмоляльности плазмы крови, так как чем выше осмоляльность плазмы, тем сильнее жажда, а выпитая вода эту осмоляльность нормализует. Задержка воды, обусловленная *олигурией* (анурией) при почечной недостаточности, по понятным причинам не имеет эффективных механизмов компенсации, быстро приводит к развитию гипергидратации, отечных синдромов с угрозой для жизни больного и нуждается в срочной коррекции (например, путем гемодиализа).

При застойной форме сердечной недостаточности, некоторых заболеваниях печени, почек и других состояниях, сопровождающихся уменьшением наполнения артериальных сосудов, ослаблением почечного кровотока, стимуляцией адренергической системы, как правило, активируется РААС, развивается *вторичный альдостеронизм*, повышается продукция АДГ, и, несмотря на уже имеющуюся гипергидратацию, происходит задержка воды в организме (ошибочное регулирование). Вместо компенсации регуляторные системы только усиливают положительный водный баланс и играют важную роль в патогенезе возникающих при этом отеков.

23.3. ОТЕК: ВИДЫ, ПАТОГЕНЕЗ, ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ

Отек (*oedema*) — это избыточное накопление жидкости в тканях или полостях тела. Накопление жидкости в полостях называется водянкой (*hydrops*). Жидкость может накапливаться в брюшной полости (*ascites*), плевральной полости (*hydrothorax*), желудочках мозга (*hydrocephalus*), околосердечной сумке (*hydropericardium*). Скопившаяся в тканях или полостях воспалительная жидкость называется экссудатом, а невоспалительная — транссудатом. Транссудат содержит мало белка и клеток.

Механические отеки. Если ведущую роль в патогенезе отеков играет увеличение эффективного гидростатического давления (ЭГД) в капиллярах, например при местной венозной гиперемии, то такие отеки называются механическими. При этом жидкость задерживается в тканях по причине уменьшения или полного прекращения ее резорбции в капилляры, в которых ЭГД становится равным или даже большим ЭОВС, а также из-за перегрузки лимфооттока (динамическая лим-

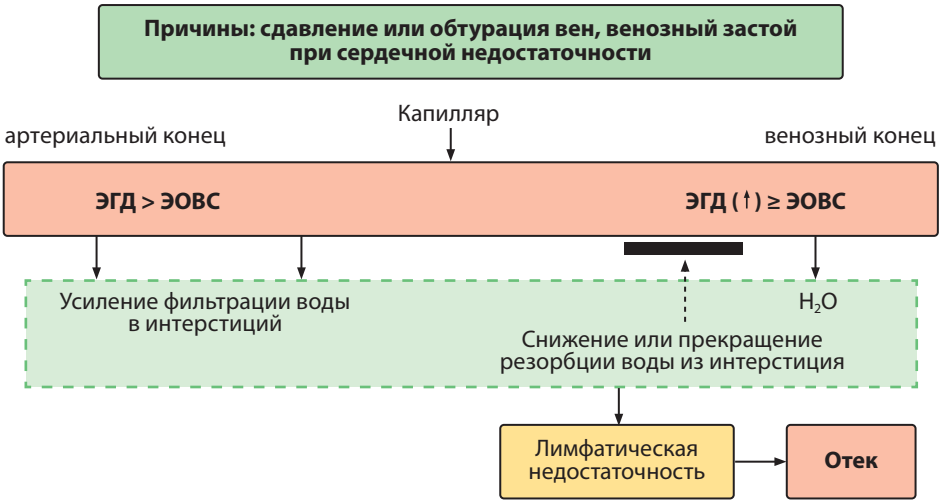


Рис. 23.4. Патогенез механических отеков

фатическая недостаточность) и сдавления лимфатических сосудов отечной жидкостью (механическая лимфатическая недостаточность). Коррекция этих отеков сводится к устранению причины венозного застоя (*рис. 23.4*).

Мембраногенные отеки. Отеки, в патогенезе которых главную роль играет повышение проницаемости сосудистой стенки для белка (например, при воспалении, аллергии, укусе насекомых), называются мембраногенными. В этих случаях под влиянием токсинов насекомых или медиаторов воспаления, аллергии (гистамина, серотонина, брадикинина, анафилатоксинов, протеаз и др.) повышается проницаемость капилляров. Белок, вышедший в интерстициальное пространство, повышает онкотическое давление вне сосудов, ЭОВС в сосудах уменьшается, и жидкость задерживается в тканях. Существенный вклад в механизм отеков при воспалении вносит «трансцитоз» воды из сосудистого русла в интерстиций через эндотелиальные клетки.

Эти отеки являются местными и существенно не влияют на водный баланс в целом организме. Для лечения таких отеков используют противовоспалительные, противоаллергические препараты.

Нейрогенные отеки. Повышение проницаемости сосудов играет ведущую роль и в механизме нейрогенных отеков, которые наблюдаются при сирингомиелии (образовании полостей в сером веществе спинного мозга), спинной сухотке (поражении задних столбов и рогов спинного мозга), контузиях, истерии. Развитием отека лица часто сопровождается невралгия тройничного нерва.

Отек Квинке по механизму также является нейрогенным и мембраногенным. Чаще он локализуется на лице, но может возникать и в других местах на коже и во внутренних органах (пищевод, желудок, кишечник, дыхательные пути, матка). Появление его в глотке, в дыхательных путях может вызвать острую асфиксию и привести к смерти. Отек Квинке может быть аллергический и псевдоаллергический (наследственный ангионевротический отек Квинке, обусловленный дефицитом ин-

гибиторов протеаз, в частности ингибитора C1q компонента комлемента). Развитие такого отека может быть спровоцировано действиями стоматолога: надавливание на губу, вмешательства в ротовой полости. Отек развивается за несколько минут, холодный и плотный на ощупь, чаще бледный, держится до нескольких часов и исчезает сам.

Лимфатические отеки могут быть местными и распространенными. Их развитие может быть связано с механической лимфатической недостаточностью, обусловленной сдавливанием лимфатических сосудов (рубцами, опухолью), их спазмом (при повышении давления в правом сердце), а также их закупоркой (паразитами или тромбами). В последнем случае развивается задержка тканевой жидкости (лимфостаз) и тяжелый неподдающийся лечению «синдром слоновости» (*elephantiasis*). Динамическая лимфатическая недостаточность развивается вследствие перегрузки лимфооттока и участвует в патогенезе отеков различного происхождения, например, играет важную роль в механизме развития отека легких, застойных сердечных отеков и др.

При заболеваниях почек, печени, сердечной недостаточности, голодании отеки имеют генерализованный характер, их патогенез сложен и включает многие факторы.

Онкотические (гипоальбуминемические) *отеки*. Такие отеки развиваются при голодании (кахектические), печеночной недостаточности из-за снижения синтеза альбуминов, заболеваниях почек, сопровождающихся протеинурией, особенно при нефротическом синдроме, когда потеря белка в сутки превышает 3,5 г и может достигать 80 г. Ведущим звеном патогенеза таких отеков является снижение онкотического давления в сосудистом русле. При этом уменьшается ЭОВС, увеличивается фильтрация жидкости из капилляров и уменьшается ее резорбция в капилляры (*рис. 23.5*).

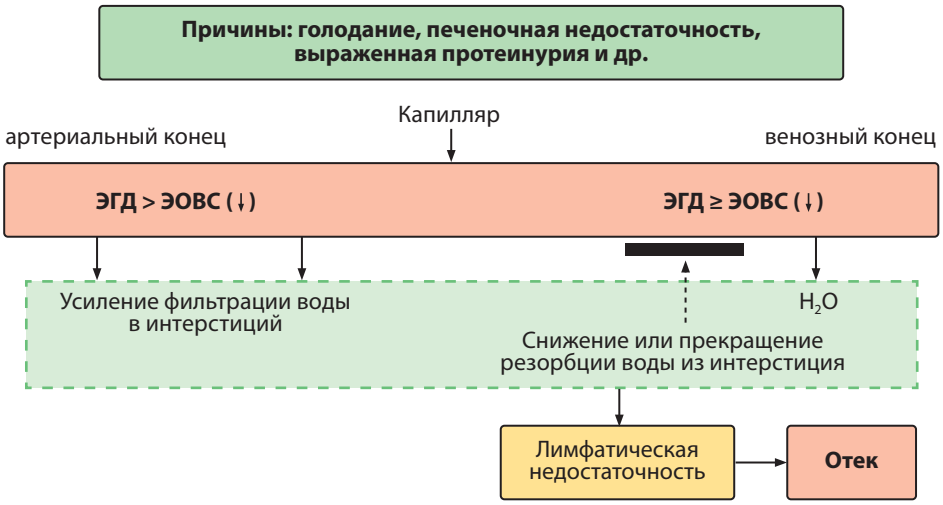


Рис. 23.5. Обмен воды между кровью и тканями при снижении онкотического давления крови

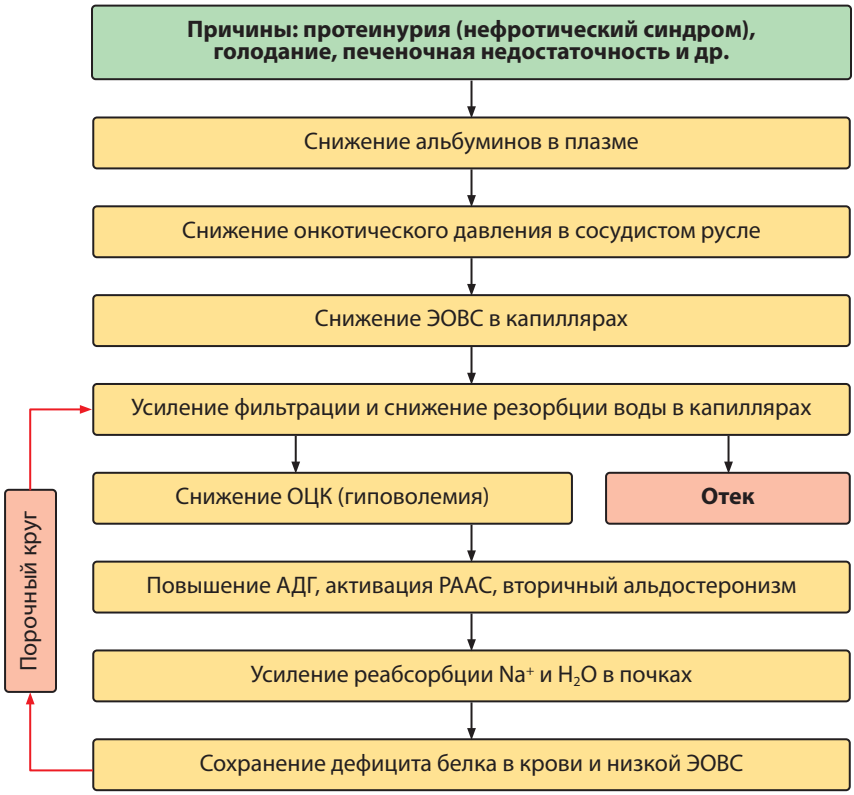


Рис. 23.6. Патогенез онкотических отеков

Это влечет за собой уменьшение ОЦК, ослабление почечного кровотока, активацию РААС. Развивается вторичный альдостеронизм, повышается секреция АДГ и реабсорбция Na^+ и воды в почках. Задержка воды направлена на восстановление ОЦК, но так как при этом онкотическое давление и ЭОВС не нормализуются, то жидкость в сосудистом русле не удерживается и снова перемещается в ткань, где нарастает отек (*рис. 23.6*).

Сохраняющаяся гиповолемия, несмотря на избыток воды в организме, будет продолжать стимулировать РААС. Развивается порочный круг в патогенезе онкотического отека, который может быть устранен путем нормализации онкотического давления и устранения причин гипоальбуминемии. Следует заметить, что по мере развития онкотических отеков присоединяется лимфатическая недостаточность (сдавление лимфатических сосудов отечной жидкостью, перегрузка лимфооттока), которая усугубляет картину. При этом отеки распространяются по всему телу, отекают все органы, развиваются водянки, значительно увеличивается масса тела. Такой генерализованный отек носит название *анасарка.*

Сердечные, или застойные, отеки. Эти отеки развиваются у больных с сердечной недостаточностью. При левожелудочковой недостаточности может развиваться кардиогенный отек легких, при правожелудочковой недостаточности

отекают, как правило, нижние конечности, туловище, может наблюдаться асцит. Патогенез таких отеков, с одной стороны, включает общий и местный венозный застой, увеличение ЭГД в венозной части капилляров на фоне снижения ЭОВС из-за уменьшения синтеза альбуминов в печени, повышение фильтрации воды из капилляров и снижение резорбции воды в капиллярах (см. *рис. 23.4*), развитие динамической лимфатической недостаточности из-за перегрузки лимфооттока и спазма лимфатических сосудов; с другой стороны — уменьшение МОС (начальное и ведущее звено патогенеза сердечных отеков), ослабление кровенаполнения артериальных сосудов шеи и грудной клетки, уменьшение почечного кровотока, повышение тонуса симпатической нервной системы и активация РААС, увеличение выделения альдостерона (вторичный альдостеронизм) и АДГ. Уменьшение диуреза приводит к задержке воды и увеличению ОЦК (*рис. 23.7*).

Но из-за ослабления насосной функции сердца задержка воды лишь усиливает венозный застой, является дополнительной нагрузкой для сердца и может привести к еще большему ослаблению сократительной способности. Как и в случае с онкотическими отеками, возникает порочный круг по механизму ошибочного регулирования.

В патогенез застойных отеков может включиться и мембранный фактор, так как на фоне циркуляторной гипоксии тканей могут появиться биологически активные вещества, повышающие проницаемость сосудов, а также онкотический фактор, так как снижается синтез альбуминов в печени на фоне венозного застоя в большом круге кровообращения.

Коррекция застойных отеков у больных с сердечной недостаточностью должна быть направлена на устранение ведущего звена, т.е. восстановление сократительной способности сердца и нормализацию МОС.

Патогенетическая терапия гипергидратации, гиперволемии и отечного синдрома включает также применение диуретиков и блокаторов РААС (ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II и др.).

Почечные отеки. В патогенезе отеков при гломерулонефрите, острой (в том числе остром повреждении почек) и хронической почечной недостаточности (в том числе и хронической болезни почек, олиго-анурическая стадия) играют роль несколько факторов: уменьшение величины клубочковой фильтрации из-за уменьшения числа функционирующих нефронов, активация РААС вследствие нарушения почечного кровотока со всеми описанными выше последствиями, а также повышение проницаемости сосудов. Особенность таких почечных отеков состоит в их локализации преимущественно на лице. В тяжелых случаях отеки становятся генерализованными (нефротические отеки, обусловленные выраженной гипопротеинемией). На фоне анурии у больных могут развиться отеки легких и мозга.

Патогенез отеков и асцита при циррозе печени включает:

- повышение гидростатического давления в системе *vena porta*, а зачастую и в системе нижней полой вены, что приводит к увеличению фильтрации жидкости в ткани (эффективное гидростатическое давление больше эффективной онкотической всасывающей силы);

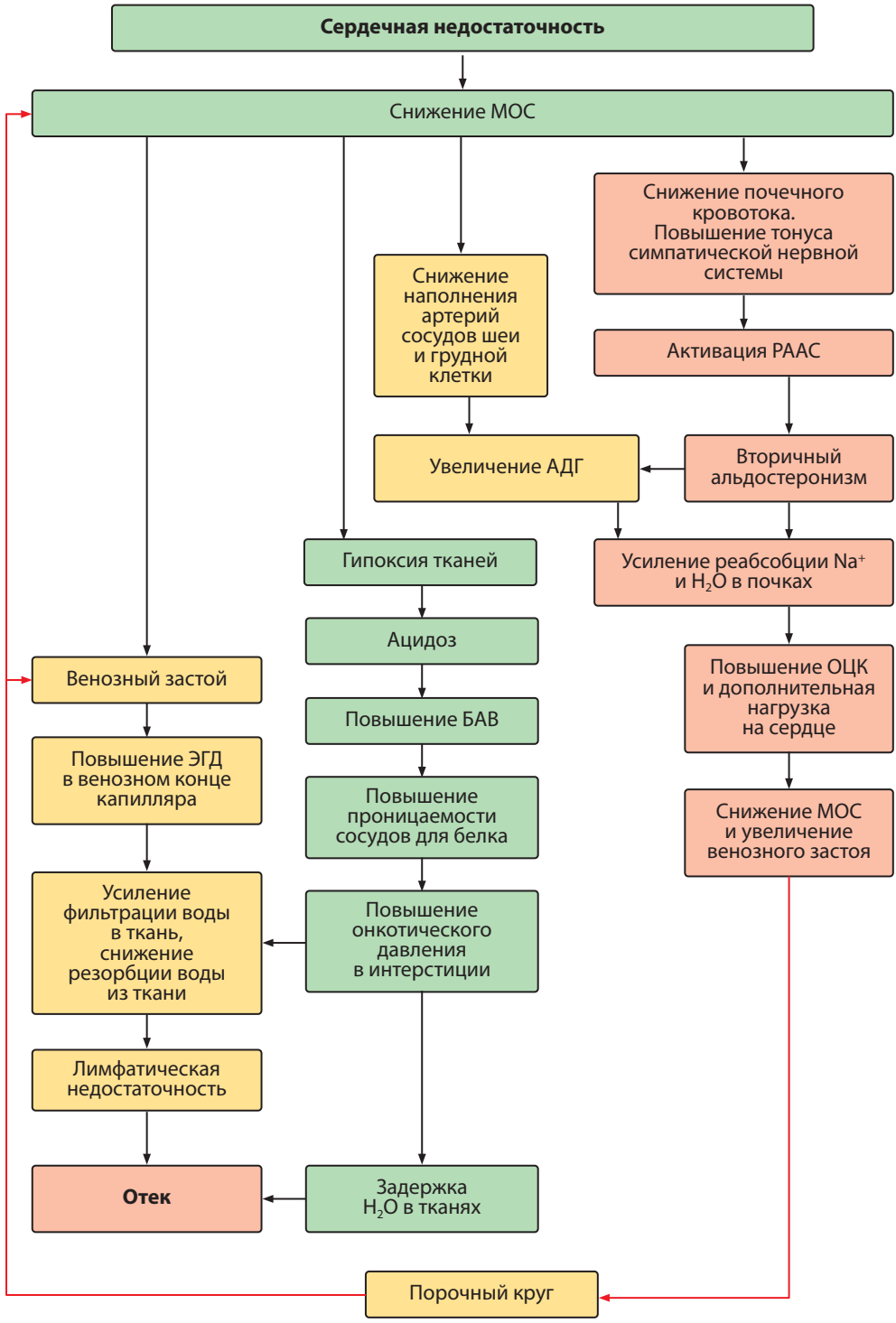


Рис. 23.7. Патогенез отеков при сердечной недостаточности

- снижение альбуминов в крови (цирроз сопровождается печеночной недостаточностью), а значит уменьшение эффективной онкотической силы всасывания воды;
- вторичный альдостеронизм, обусловленный уменьшением ОЦК и нарушением инактивации альдостерона в печени.

Для лечения гипергидратаций с отечным синдромом при застойной сердечной недостаточности, заболеваниях почек и печени наряду с диуретиками с успехом применяются препараты, блокирующие РААС: β-адреноблокаторы, тормозящие секрецию ренина; спиронолактоны, блокирующие рецепторы альдостерона в почках; но наибольшей популярностью пользуются ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Резюме

Вода — один из важнейших компонентов живого организма. Общая вода тела включает внутриклеточную и внеклеточную (интерстициальная, плазменная, трансцеллюлярная) воду.

Сохранение водного баланса обеспечивается главным образом выделительной функцией почек, в регуляции которой важнейшую роль играют антидиуретический гормон гипофиза, РААС, предсердный натрийуретический фактор, простагландины, катехоламины, глюкокортикоиды и др. Афферентным звеном регуляторных систем являются осмо-, баро- и волюморецепторы сосудистой стенки.

Нарушения водного обмена в организме (*дисгидрии*) принято делить на гипогидратацию и гипергидратацию.

Обезвоживание (гипогидратация) развивается в тех случаях, когда потери воды превышают поступление ее в организм и возникает отрицательный водный баланс. По механизму различают обезвоживание, вызванное недостаточным поступлением воды в организм, и повышенной потерей воды организмом.

В зависимости от преимущественной потери воды или электролитов выделяют: изоосмоляльную, гипоосмоляльную, гиперосмоляльную гипогидратации.

Гипергидратация наблюдается при чрезмерном введении воды (водная интоксикация) или при недостаточном ее выведении из организма. В зависимости от величины осмоляльности внеклеточной жидкости гипергидратация может быть изоосмоляльной, гиперосмоляльной и гипоосмоляльной.

Гипергидратация приводит к развитию отеков. *Отек* — избыточное накопление жидкости в тканях или полостях тела. Различают отеки механические, мембраногенные, нейрогенные, лимфатические, онкотические.

Вопросы и задачи для повторения

1. Роль АДГ и РААС в регуляции водно-электролитного баланса.
2. Механизм обмена воды между сосудистым руслом и интерстициальным пространством, между клеткой и внеклеточным пространством.
3. Обезвоживание организма (гипогидратация): виды, причины, патогенез возникающих нарушений и последствий, возможные угрозы для жизни, способы коррекции.
4. Гипергидратация организма: виды, причины, патогенез возникающих нарушений и последствий, возможные угрозы для жизни, способы коррекции.
5. Виды отеков и патогенетические особенности их развития.

Задача 1

Больная О., 35 лет, находясь на даче, была укушена осой. Сразу же после укуса возникла боль, через несколько минут — волдырь, эритема и сильный зуд в месте укуса, а еще через некоторое время — крапивница, тошнота, экспираторная одышка, массивный отек лица и голосовых связок.

1. Какой вид отека (по этиологии) сформировался у больной?
2. Объясните механизм его развития.

Задача 2

Одним из постоянных и часто встречающихся признаков у больных с нефритом является протеинурия, за сутки теряется белка до 36 мг, при этом увеличивается диурез до 2000 мл. Однако, несмотря на избыточное выведение жидкости, у больных развиваются отеки.

Объясните механизм образования отеков.

Патофизиология кислотно-основного состояния

24

24.1. Роль буферных систем в регуляции кислотно-основного состояния 546
24.2. Физиологические механизмы регуляции кислотно-основного состояния 548
24.3. Взаимосвязь кислотно-основного состояния с обменом воды и электролитов 552
24.4. Основные показатели (компоненты) кислотно-основного состояния 553
24.5. Основные формы нарушений кислотно-основного состояния 556
24.5.1. Ацидоз респираторный 557
24.5.2. Ацидоз метаболический 559
24.5.3. Алкалоз респираторный 565
24.5.4. Алкалоз метаболический 566
24.6. Смешанные нарушения кислотно-основного состояния 568
Вопросы и задачи для повторения 570

Кислотно-основное состояние (КОС) — это такое соотношение кислот и оснований в биологических средах организма, которое характеризует их кислотно-основной гомеостаз и отражает характер и интенсивность метаболических функциональных процессов.

Необходимо запомнить

Кислотно-основное состояние организма является одним из важнейших и наиболее строго стабилизируемых параметров гомеостаза, обеспечивающих существование живого организма.

От соотношения водородных и гидроксильных ионов во внутренней среде организма зависят активность ферментов, гормонов, интенсивность и направленность окислительно-восстановительных реакций, процессы обмена белков, углеводов и жиров, функции различных органов и систем, постоянство водного и электролитного обмена, проницаемость и возбудимость биологических мембран и т.д.

Нарушения КОС (*син.* кислотно-основной баланс, или кислотно-щелочное равновесие) часто осложняют течение основного заболевания, являясь следствием изменений газового состава крови, метаболических расстройств, которые возникают, например, при недостаточности дыхания, кровообращения, печени, почек, при эндокринных заболеваниях, патологии ЖКТ, системы крови и др. При сдвигах КОС нарушается гомеостаз, изменяются функции органов и систем, нарушаются ферментативные процессы, часто снижается или даже извращается эффект проводимой терапии. Изменения КОС неизбежно ведут к нарушению физиологических процессов. Тяжелые формы нарушений КОС могут стать непосредственной причиной смерти больного.

В сутки в организме образуется 10–20 тыс. ммоль летучей угольной кислоты (при физических нагрузках в 20 раз больше) и около 1 ммоль/кг массы тела нелетучих кислот (молочной, пировиноградной, ацетоуксусной, β-оксимасляной, хлористоводородной, фосфорной и др.). Несмотря на огромное количество выделяющихся при этом во внеклеточную жидкость H^+, концентрация их в крови поддерживается на уровне 40–45 нм. Для поддержания концентрации ионов водорода в таком узком диапазоне в организме существуют специальные системы — это буферы и физиологические системы, главным образом легкие и почки. Важную роль играют также печень, поджелудочная железа и ЖКТ.

24.1. РОЛЬ БУФЕРНЫХ СИСТЕМ В РЕГУЛЯЦИИ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Буфер — это любая система, которая стремится противостоять изменению pH после добавления либо кислоты, либо щелочи.

Буферные системы организма играют первостепенную роль в поддержании относительно узкого диапазона pH, в котором протекают физиологические клеточные и внеклеточные процессы.

Главной буферной системой является система CO_2-бикарбонат, которая действует во внеклеточной и внутриклеточной жидкостях организма. Кроме того, внутриклеточные белки, гемоглобин, белки плазмы и составные элементы костей (например, карбонаты и коллаген) также играют роль буферов.

Главные буферные системы крови:

- гидрокарбонатная ($NaHCO_3/H_2CO_3$);
- гемоглобиновая ($HHGB/HGBO_2$);
- протеиновая (Pt-COONa/Pt-COOH);
- фосфатная (Na_2HPO_4/NaH_2PO_4).

Буферные системы *внеклеточной жидкости*: гидрокарбонатная, фосфатная.

Буферные системы *внутриклеточной жидкости:* протеиновая, фосфатная, гидрокарбонатная.

Буферные системы *мочи*: аммонийная (NH_3/NH_4^+), фосфатная.

Большой запас буферов, которые участвуют в нейтрализации нагрузок кислотами или основаниями, представлен солями угольной кислоты в костях. При острой нагрузке кислотой кость может обеспечить до 40% буферной емкости, а при хронических нагрузках и больше (например, при хронической почечной недостаточности). Нейтрализация ионов водорода костным карбонатом сопровождается высвобождением кальция из кости во внеклеточную жидкость.

Анион бикарбоната присутствует в большинстве жидкостей организма и является его главным щелочным резервом. Бикарбонат реагирует с ионом водорода, образуя угольную кислоту, которая существует в равновесии с CO_2.

Превращение H_2CO_3 в H_2O и CO_2 катализируется ферментом карбоангидразой. По мере того, как в ходе метаболизма нарабатываются H^+, бикарбонатный буфер превращает их в H_2CO_3 и, наконец, в CO_2 и H_2O. Углекислый газ выводится через

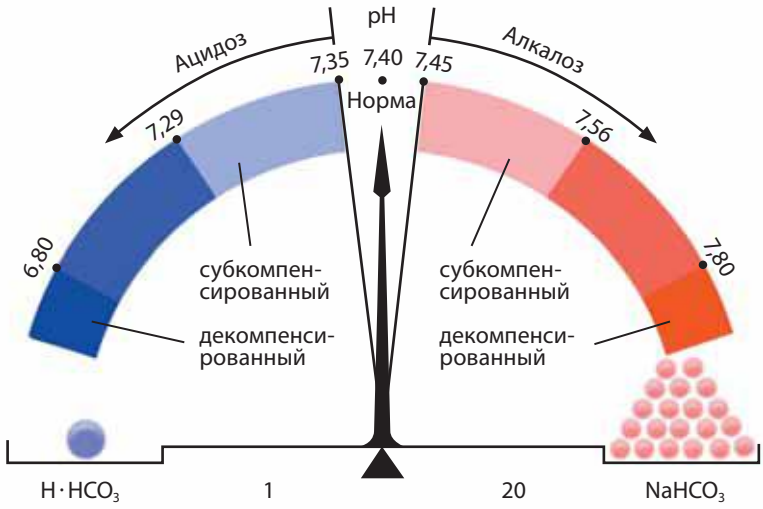


Рис. 24.1. Изображение соотношения основание/кислота уравнения Гендерсона–Хассельбаха в форме весов

легкие. И, наоборот, когда CO_2 образуется в процессе клеточного метаболизма, угольная кислота диссоциирует на H^+ и HCO_3^-.

Водородный показатель pH (отрицательный десятичный логарифм концентрации протонов $-\lg[H^+]$) системы, в которой протекают эти реакции, рассчитывается на основе уравнения Гендерсона–Хассельбаха.

Концентрация CO_2, растворенного в крови, в 800 и более раз выше, чем концентрация угольной кислоты (H_2CO_3). Поэтому концентрация H^+ в норме непосредственно связана с напряжением CO_2.

Если концентрация бикарбоната снижается, а P_aCO_2 остается постоянным, то снижается и pH. Напротив, если концентрация бикарбоната растет, а P_aCO_2 остается без изменения, то pH повышается. Если же P_aCO_2 изменяется так, что отношение бикарбоната и угольной кислоты остается на уровне 20:1, то pH сохранит значение 7,4 (*рис. 24.1*).

В норме оно равно 20/1, что соответствует нормальному pH. Увеличение или уменьшение соотношения приведет к отклонению стрелки в сторону алкалоза или ацидоза.

В различных жидкостях организма концентрация ионов водорода различная, и поэтому pH желудочного сока колеблется в пределах 1–3, pH мочи — 5–6, панкреатического сока — 8, pH артериальной крови в норме — 7,35–7,45.

В медицинской практике для оценки гомеостаза организма принято оценивать концентрацию H^+ артериальной крови. *Увеличение pH более 7,45 свидетельствует о защелачивании* (*алкалемии*), *уменьшение pH менее 7,35 — о закислении* (*ацидемии*).

При существенных сдвигах pH в ту или иную сторону нарушаются функции клеток, и прежде всего многочисленных ферментных систем, изменяются на-

правленность и интенсивность окислительно-восстановительных процессов, способность гемоглобина связывать и отдавать кислород, изменяются все виды обмена веществ и в первую очередь водного и электролитного, нарушаются чувствительность клеточных рецепторов, проницаемость мембран, возбудимость, проводимость и другие процессы. При значительных сдвигах pH клетки гибнут.

Необходимо запомнить

Уменьшение pH крови менее 6,8 и увеличение более 7,7 несовместимы с жизнью!

24.2. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Дыхательные механизмы. Вдыхаемый воздух содержит незначительное количество CO_2. Следовательно, почти весь углекислый газ крови является продуктом клеточного метаболизма. Способность CO_2 к диффузии в 20 раз выше, чем у кислорода. По мере образования в процессе клеточного метаболизма CO_2 легко диффундирует в капилляры и транспортируется к легким в трех основных формах: в виде растворенной CO_2, в виде аниона бикарбоната и в виде карбаминовых соединений (*рис. 24.2*).

CO_2 очень хорошо растворяется в плазме. Количество растворенного в плазме CO_2 определяется произведением его напряжения и коэффициента растворимости (α = 0,3 мл/л крови/мм рт. ст.). Около 5% общей двуокиси углерода в артериальной крови находится в форме растворенного газа. Анион бикарбоната преобладает (90%) в артериальной крови. Он является продуктом реакции CO_2 с водой с образованием H_2CO_3 и ее диссоциации на водород и ион бикарбоната:

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-.$$

Реакция между CO_2 и H_2O протекает медленно в плазме и очень быстро в эритроцитах, где присутствует внутриклеточный фермент *карбоангидраза*. Она облегчает реакцию между CO_2 и H_2O с образованием H_2CO_3; вторая фаза уравнения протекает очень быстро без катализатора.

По мере накопления HCO_3^- внутри эритроцита анион диффундирует через клеточную мембрану в плазму. Мембрана эритроцита относительно непроницаема для H^+, как и вообще для катионов, поэтому ионы водорода остаются внутри клетки. Электрическая нейтральность клетки в процессе диффузии HCO_3^- в плазму обеспечивается притоком ионов хлора из плазмы в эритроцит, что формирует так называемый *хлоридный сдвиг*.

Часть H^+, остающихся в эритроцитах, забуферивается, соединяясь с гемоглобином (HGB). В периферических тканях, где концентрация CO_2 высока и значительное количество H^+ накапливается эритроцитами, связывание H^+ облегчается деоксигенацией HGB. Восстановленный HGB лучше связывается с протонами, чем оксигенированный. Таким образом, деоксигенация артериальной крови в периферич-

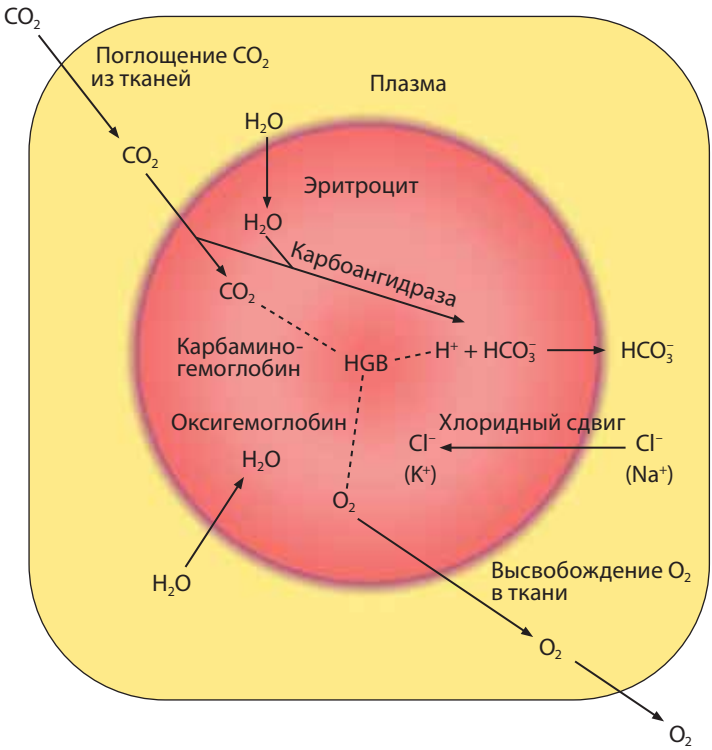


Рис. 24.2. Транспорт CO_2 кровью, иллюстрирующий образование HCO_3^- и карбаминовых соединений, хлоридный сдвиг и связывание H^+

ских тканях способствует связыванию H^+ посредством образования восстановленного HGB. Это увеличение связывания CO_2 с HGB известно как *эффект Холдейна*.

При поглощении O_2 и высвобождении CO_2 в легочных капиллярах реакции, представленные на схеме, протекают в обратном направлении.

Третьей формой транспорта CO_2 являются карбаминовые соединения, образованные в реакции CO_2 с концевыми аминогруппами белков крови. Основным белком крови, связывающим CO_2, является HGB. Этот процесс описывается следующей реакцией:

$$HGB — NH_2 + CO_2 \leftrightarrow HGB — NHCOOH \leftrightarrow HGB — NHCOO^- + H^+.$$

Реакция CO_2 с аминогруппами протекает быстро. Как и в случае более легкого связывания CO_2 с восстановленным HGB, образование карбаминовых соединений легче протекает с восстановленной формой HGB. Карбаминовые соединения составляют около 5% общего количества CO_2, транспортируемого артериальной кровью.

С точки зрения сравнительного вклада каждой из этих форм в артериовенозную разницу по концентрации CO_2 около 60% принадлежит HCO_3–, карбамино-

вым соединениям — около 30% и растворенной CO_2 — около 10%. Присутствие в крови всех трех форм CO_2 создает равновесие между CO_2 растворенным и CO_2, химически связанным с другими веществами.

Высокая растворимость и способность CO_2 к диффузии в воде делают CO_2 особенно удобным средством удаления кислоты из тканей в кровь.

К способности эритроцитов переносить CO_2 добавляются два феномена:

1) карбоангидраза в эритроцитах превращает значительную часть CO_2 в HCO_3^-, который быстро переносится из эритроцитов в плазму крови в обмен на ионы Cl^-;
2) CO_2 образует карбаминовое соединение с HGB, причем в большей степени с восстановленным HGB, чем с оксигемоглобином.

Это облегчает связывание углекислого газа в периферических тканях, где уровень O_2 низкий. В легких же оба процесса идут в противоположных направлениях, и CO_2 быстро выводится из организма.

Регуляция выделения CO_2 достигается изменением скорости и объема легочной вентиляции (т.е. зависит от величины минутной альвеолярной вентиляции — МАВ). Повышение МАВ приводит к снижению артериального pCO_2; уменьшение МАВ приводит к увеличению артериального pCO_2. Афферентные сигналы, изменяющие МАВ, связаны с хеморецепторами, которые регулируют дыхательный центр. Эти рецепторы находятся в продолговатом мозгу, аортальном и каротидном тельцах и реагируют на изменения pCO_2 и H^+.

Важно знать

С одной стороны, легкие — это первая линия защиты в поддержании КОС, поскольку они обеспечивают механизм почти немедленной регуляции выделения кислоты. С другой стороны, любые нарушения дыхания, сопровождающиеся увеличением или уменьшением минутной альвеолярной вентиляции, могут стать причиной развития нарушений КОС.

Почечные механизмы. Хотя количество нелетучих кислот, образующихся в процессе метаболизма белков и других веществ, гораздо меньше, чем летучих, почки выделяют 50–100 ммоль/сут нелетучих кислот. Их выделение происходит в проксимальных канальцах и собирательных трубках почек, где секретируются протоны, а в качестве буферных систем участвуют фосфаты (т.е. титруемые кислоты) и аммиак (аммониогенез). Однако до того как может произойти экскреция всех кислот, почки должны реабсорбировать HCO_3–, профильтровавшийся в клубочках (*табл. 24.1*).

Факторами, регулирующими транспорт протонов и бикарбоната *в проксимальных канальцах почек*, являются pCO_2, фильтруемая нагрузка HCO_3^-, карбоангидраза, паратиреоидный гормон, концентрация K^+ и HPO_4 в сыворотке. А в *собирательных трубках* обеспечивается градиентом pH, разностью электрических потенциалов (электрохимический градиент), pCO_2, экскрецией NH_4 и альдостероном.

Альдостерон способствует секреции H^+ посредством двух механизмов: 1) стимулирует реабсорбцию натрия; 2) повышает отрицательный заряд просвета, что облегчает секрецию протонов и непосредственно стимулирует H^+-АТФ-азу.

Табл. 24.1. Соотношение между фильтруемым количеством бикарбоната и выделением кислот почками

Кислота или основание	Выделение, *ммоль/сут*
Фильтруемый HCO_3^-	4150
Канальцевая реабсорбция HCO_3^-	4145
Выделение HCO_3^- с мочой	5
Выделение с мочой титруемых кислот	55
Выделение аммония с мочой	30
Общая экскреция кислот	80

Важно знать

Участие почек в регуляции КОС сводится к удалению из крови сульфатов и фосфатов, секреции H^+ эпителием канальцев и удалению их в виде NH_4Cl (аммониогенез) и в виде NaH_2PO_4 (ацидогенез), а также к реабсорбции бикарбоната для восстановления щелочного резерва.

Реакция почек на изменение КОС организма более медленная, чем соответствующая реакция легких. Стимуляция канальцевой секреции H^+ из-за изменений pCO_2 начинается через несколько минут. Однако стимуляция секреции H^+ в дистальных канальцах альдостероном протекает в течение нескольких часов. Реализация эффектов других факторов, влияющих на выведение H^+ почками, может потребовать 2–3 дней. Кроме того, происходит компенсаторная адаптация почек к ацидозу или алкалозу, и эти изменения носят длительный характер.

Важно знать

При нормальной функции почек на фоне ацидоза моча закисляется (в почках больше реабсорбируется бикарбоната и усиливаются ацидо- и аммониогенез) и, наоборот, на фоне алкалоза моча становится более щелочной из-за уменьшения реабсорбции бикарбоната и секреции в мочу протонов. Однако на фоне любой почечной недостаточности развивается метаболический ацидоз, так как в поврежденных канальцах и собирательных трубках прекращается реабсорбция бикарбоната и выведение H^+.

Печень, в которой синтезируются все альбумины, служит поставщиком протеинового буфера крови. Синтезируя мочевину, она использует ее для нейтрализации кислот в гепатоцитах, а поддерживая нормальный уровень аммиака в крови, предотвращает защелачивание внеклеточной жидкости. Печень способствует снижению в крови и тканевой жидкости органических кислот, вовлекая их в синтез глюкозы (использование в глюконеогенезе лактата, пирувата, аминокислот). В печени 80% лактата превращается в CO_2 и H_2O, а 20% — в глюкозу. Этот процесс сопровождается регенерацией истраченного главного буферного основания — гидрокарбоната. В печени осуществляются синтез кетоновых тел и инактивация стероид-

ных гормонов, в том числе альдостерона. С желчью из печени в кишечник выделяется ряд кислых и основных продуктов.

Желудок — главный поставщик соляной кислоты, а *поджелудочная железа и кишечник* — бикарбоната. В кишечнике происходит всасывание воды и электролитов.

24.3. ВЗАИМОСВЯЗЬ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ С ОБМЕНОМ ВОДЫ И ЭЛЕКТРОЛИТОВ

Кислотно-основное состояние тесно связано с обменом электролитов и воды в организме. Их объединяют два физико-химических закона: закон электронейтральности и закон изоосмоляльности.

Согласно *закону электронейтральности,* во всех жидкостных средах организма сумма отрицательных зарядов всех анионов должна быть равна сумме всех положительных зарядов катионов. Из ионограммы Гэмбла (*рис. 24.3*) видно, что в плазме крови содержится 154 мэкв/л катионов и столько же анионов. Самые подвижные анионы — HCO_3^-, которые в большом количестве образуются в организме и легко выводятся или задерживаются почками.

Если количество HCO_3^- в плазме крови по какой-либо причине *уменьшается* (ацидоз), то для сохранения электронейтральности должно увеличиться содержание ионов Cl^- и/или остаточных анионов (сульфатов, фосфатов, лактата и других анионов органических кислот) и уменьшиться количество катионов. При *увеличении* содержания в плазме анионов бикарбоната (алкалоз), наоборот, количество ионов Cl^- должно уменьшиться, а количество катионов пропорционально увеличиться. Содержание неизмеряемых остаточных анионов никогда не уменьшается, оно может только увеличиваться.

В связи с тем, что сдвиги КОС, как правило, сопровождаются изменениями в ту или другую сторону количества бикарбоната, то при этом всегда меняется содержание в плазме и клетках ионов хлора, натрия, калия, магния, кальция и др.

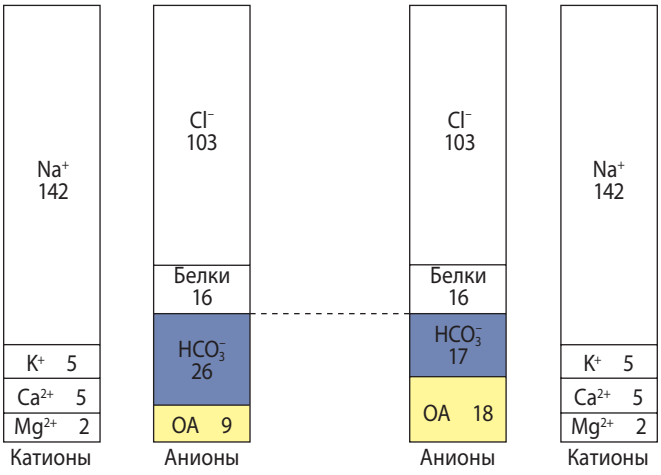


Рис. 24.3. Ионограмма Гэмбла. Зависимость концентрации ионов HCO_3^- от количества остаточных анионов (ОА)

Важно знать

Анионы HCO_3^- — главное связующее звено между электролитным балансом и КОС.

По *закону изоосмоляльности* во всех жидкостных системах организма, между которыми свободно обменивается вода, устанавливается одинаковое осмотическое давление. В норме осмоляльность плазмы, межклеточной и внутриклеточной жидкости составляет 285 мОсм/кг воды. Если в каком-то месте количество осмотически активных веществ нарастает (например, натрия, глюкозы), то туда переходит вода, пока не установится новое равновесие. Поскольку, с одной стороны, при нарушениях КОС внутри и вне клеток изменяется содержание электролитов, то изменяется в них и содержание воды. Возможно развитие как гипо-, так и гиперосмоляльных синдромов. С другой стороны, первичные нарушения водного и электролитного балансов могут повлечь за собой изменения КОС.

24.4. ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ (КОМПОНЕНТЫ) КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

К основным показателям кислотно-основного состояния относятся:

1. *Актуальный pH* (*Actual pH*), или активная реакция крови (в норме 7,35–7,45).
2. *pCO_2* (*Actual pCO_2*) — напряжение CO_2 — *дыхательный компонент КОС* характеризует функциональное состояние дыхательной системы (в норме pCO_2 артериальной крови — 35–45 мм рт. ст. (4,7–6,0 кПа), pCO_2 в венозной крови — около 46 мм рт. ст. (6,1 кПа).
3. *BB* (*Buffer Base*) — буферные основания крови (сумма оснований всех буферных систем крови — гидрокарбонатной, белковой и гемоглобиновой), характеризует *метаболический компонент КОС* (у здоровых лиц — 48 ммоль/л, допустимые колебания — 42–52 ммоль/л).
4. *BE* (*Base Excess*) — сдвиг буферных оснований, *главный критерий метаболического компонента КОС*, характеризует изменение содержания буферных оснований по отношению к должным величинам для данной крови. В норме BE = –2,0 – +2,0 ммоль/л. Отрицательное значение BE указывает на дефицит оснований или избыток кислот, положительное значение BE — на избыток оснований или дефицит кислот.
5. *SB* (*Standart Bicarbonat*) — стандартный бикарбонат, т.е. концентрация бикарбоната у данного человека, приведенная к стандартным условиям (температура тела 37 °С, pCO_2 40 мм рт. ст. и полное насыщение крови кислородом). У здоровых лиц SB равен 25–28 ммоль/л.
6. *AB — истинный бикарбонат крови,* или содержание HCO_3^- в крови у конкретного человека (в норме 24 ммоль/л, допустимые колебания — 19–25 ммоль/л).
7. *TCO_2* (*Total CO_2*) — общее содержание CO_2 в крови во всех буферах и физически растворенного (в норме 19–25 ммоль/л).

Зная значения pH и pCO_2 в крови у больного, с помощью специальных номограмм или карт Зиггаарда–Андерсена можно определить остальные показатели

КОС (BB, BE, SB, AB, TCO_2), установить форму нарушения КОС и степень его компенсации (*рис. 24.4*, *24.5*).

В обычной врачебной практике для оценки КОС у больного достаточно определять pH артериальной крови, характеризующий концентрацию протонов во внеклеточной жидкости; содержание в крови бикарбонатного аниона (HCO_3^-); напряжение углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$), а также концентрацию в ней K^+, Na^+ и Cl^-. Можно также определить у больного pH и P_aCO_2 и, пользуясь уравнением Гендерсона—Хассельбаха, рассчитать концентрацию в крови гидрокарбоната.

Современное оснащение реанимационных отделений, где в первую очередь требуется точно оценивать нарушения КОС, позволяет без номограмм и расчетов по формулам быстро и в динамике (через каждые 30–40 мин) определять все важнейшие показатели гомеостаза, включая КОС.

Весьма полезным иногда бывает определение так называемого *анионного пробела плазмы* (*АПП*, англ. «*anion gap*»), *или анионной разницы* (*АР*). Ее определяют

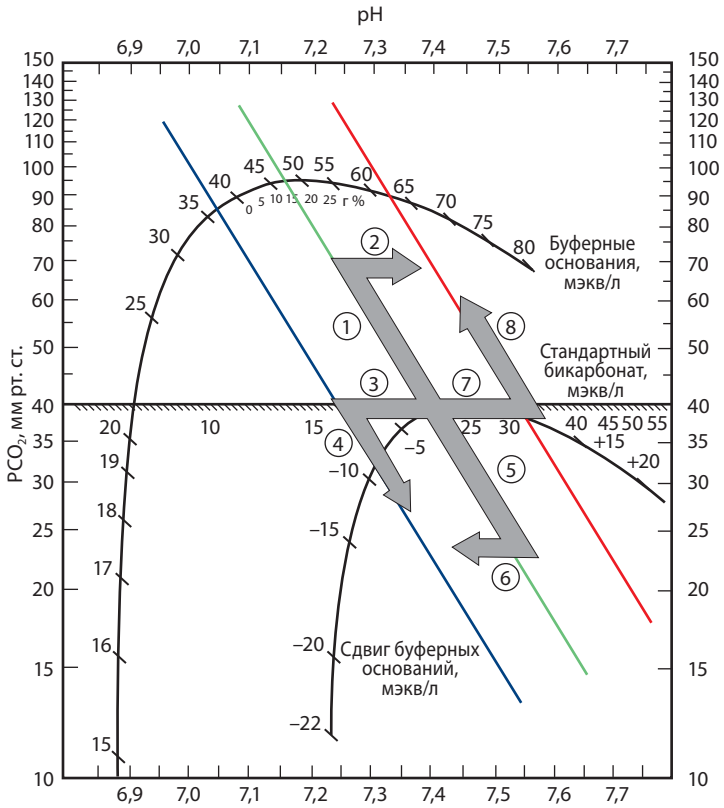


Рис. 24.4. Виды нарушения кислотно-основного состояния крови и их компенсация:
1 — некомпенсированный респираторный ацидоз; *2* — метаболическая компенсация респираторного ацидоза; *3* — метаболический некомпенсированный ацидоз; *4* — дыхательная компенсация метаболического ацидоза; *5* — некомпенсированный дыхательный алкалоз; *6* — метаболическая компенсация дыхательного алкалоза; *7* — некомпенсированный метаболический алкалоз; *8* — дыхательная компенсация метаболического алкалоза

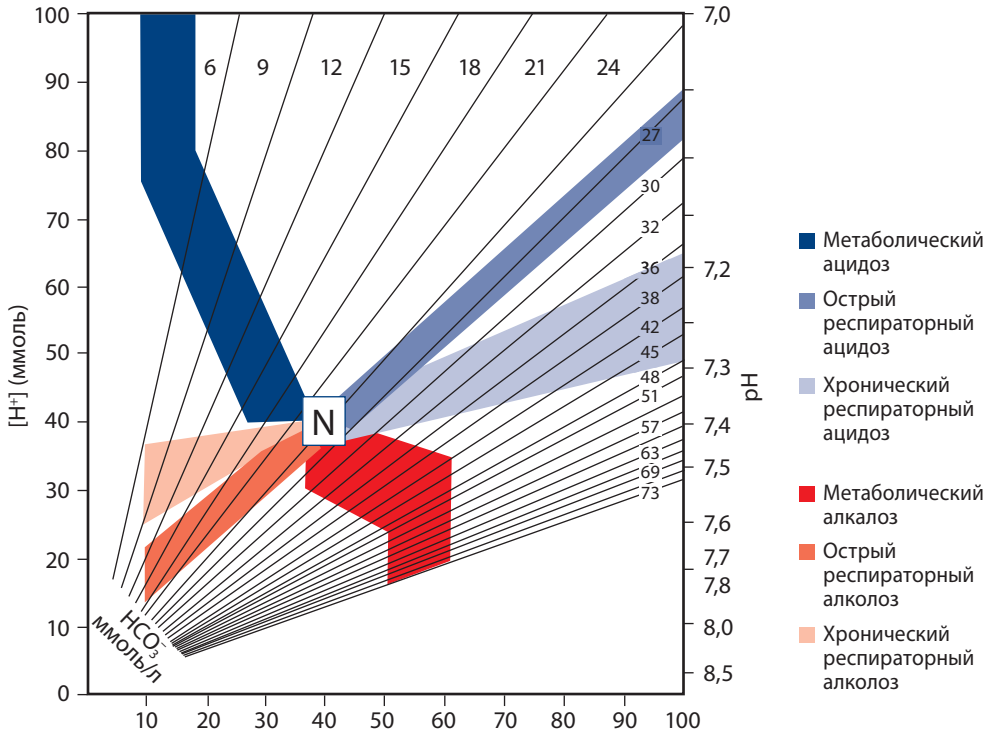


Рис. 24.5. Номограмма, которая позволяет по двум значениям — pH и P_aCO_2 — определить у больного содержание бикарбоната (главного щелочного резерва крови) и установить вид нарушения КОС

по разнице между количеством измеренных катионов Na^+ и суммой измеренных анионов (Cl^- + HCO_3^-).

В основе внедрения показателя АР в клиническую практику лежит предположение, что для создания электрически нейтральной среды количество отрицательно заряженных анионов и положительно заряженных катионов в плазме крови должно быть одинаковым (закон электронейтральности). Если это так, то концентрацию неизмеренных анионов и катионов можно определить, используя данные о содержании хлоридов, бикарбоната и натрия в плазме крови (они исследуются повседневной лабораторной техникой). *Разница между неизмеренным количеством анионов и катионов и будет АР*. Нормальное значение АР составляет 12 мэкв/л (*табл. 24.2*).

Наибольшую часть неизмеренного пула анионов в плазме крови составляют белки, поэтому даже небольшое уменьшение концентрации альбуминов может понизить АР (уменьшение в плазме альбуминов на 50% снижает АР на 5–6 мэкв/л). К другим причинам, приводящим к сдвигу АР, относят изменение содержания парапротеинов (аномальные белки плазмы), имеющих суммарный положительный заряд; повышение количества неизмеренных катионов (K^+, Mg^{2+} и Ca^{2+}); снижение уровня натрия в плазме крови, а также увеличение в крови органических кислот (лактата, кетокислот и др.), приводящее к увеличению АР.

Табл. 24.2. Анионная разница плазмы крови

Концентрация неизмеренных анионов (НА), *мэкв/л*	**Концентрация неизмеренных катионов (НК),** *мэкв/л*
PO_4^- — 2 SO_4^- — 1 Органические кислоты — 5	K^+ — 4,5 Ca^{2+} — 5 Mg^{2+} — 1,5
Всего: 23	Всего: 11
АР = НА – НК = 12 мэкв/л $НА + (Cl^- + HCO_3^-) = Na^+ + НК$ $НА – НК = Na^+ – (Cl^- + HCO_3^-)$	

24.5. ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЙ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Из уравнения $pH = pK + lg BHCO_3/HHCO_3$ видно, что нарушения реакции крови (pH) могут наступить при первичных изменениях метаболического компонента pH, т.е. в содержании бикарбонатов ($BHCO_3$), либо в сдвигах респираторного компонента pH, т.е. в содержании угольной кислоты ($HHCO_3$). Первые приводят к метаболическим нарушениям КОС, а вторые — к респираторным.

Первичное снижение содержания бикарбоната менее 22 ммоль/л вызывает *метаболический* (*негазовый*) *ацидоз*, а его увеличение более 25 ммоль/л — *метаболический* (*негазовый*) *алкалоз*.

Первичное снижение напряжения угольной кислоты менее 35 мм рт. ст., например при гипервентиляции легких, повышает pH и вызывает *респираторный* (*газовый*) *алкалоз*.

Первичное увеличение напряжения угольной кислоты более 44 мм рт. ст. является причиной развития *респираторного* (*газового*) *ацидоза*.

Отношение pCO_2/HCO_3^- указывает на то, что содержание H^+ в плазме крови прямо пропорционально уровню pCO_2 и обратно пропорционально концентрации HCO_3^-. Из приведенного уравнения ясно также, что величина pH зависит не от абсолютных значений, а от отношения буферной пары (содержания бикарбоната и угольной кислоты). Поэтому величина pH может сохраниться нормальной даже в тех случаях, когда патологические процессы приведут к изменениям абсолютных концентраций бикарбоната, если, конечно, содержание угольной кислоты претерпит компенсаторные изменения. Таким образом, первичные дыхательные нарушения могут быть компенсированы вторичными изменениями метаболического характера, а первичные метаболические нарушения — изменениями дыхания (*табл. 24.3*).

При респираторном ацидозе снижение pH, вызванное задержкой CO_2 в крови, может частично или полностью компенсироваться увеличением содержания бикарбонатов. Снижение pH при метаболическом ацидозе, вызванное первичным снижением содержания бикарбонатов, может быть компенсировано уменьшением концентрации угольной кислоты путем гипервентиляции легких.

Табл. 24.3. Классификация нарушений кислотно-основного состояния

Первичное нарушение	Компенсаторная реакция
Респираторный ацидоз (увеличение pCO_2)	Увеличение содержания HCO_3^- (метаболический алкалоз)
Респираторный алкалоз (снижение pCO_2)	Снижение содержания HCO_3^- (метаболический ацидоз)
Метаболический ацидоз (снижение содержания HCO_3^-)	Снижение pCO_2 (респираторный алкалоз)
Метаболический алкалоз (снижение содержания HCO_3^-)	Увеличение pCO_2 (респираторный ацидоз)

Важно знать

Компенсаторные механизмы приводят только к ограничению сдвигов pH плазмы крови, но не предотвращают полностью их развития.

Нередко в клинической практике встречаются однонаправленные изменения КОС: *смешанный ацидоз* (увеличение pCO_2 + снижение содержания HCO_3^-) или *смешанный алкалоз* (снижение pCO_2 + увеличение содержания HCO_3^-).

24.5.1. Ацидоз респираторный

Респираторный (дыхательный) ацидоз — нарушение КОС организма, характеризующееся повышением концентрации углекислоты в крови (гиперкапния) в результате альвеолярной гиповентиляции.

Наиболее частыми причинами респираторного ацидоза являются:

- угнетение дыхательного центра при травмах, воспалении, отеке головного мозга, передозировке наркотических препаратов;
- повреждение, слабость дыхательной мускулатуры;
- уменьшение дыхательной поверхности легких (пневмония, ателектаз, опухоли, эмфизема, пневмоторакс и др.);
- нарушение проходимости дыхательных путей (аспирация инородных тел, астматический статус, спазм или отек голосовых связок и т.п.), т.е. все случаи некомпенсированной дыхательной недостаточности.

Респираторный ацидоз является одним из ведущих звеньев патогенеза асфиксии новорожденных, респираторного дистресс-синдрома. Во всех этих случаях в результате гиповентиляции легких или значительного несоответствия вентиляции и перфузии возникает *гиперкапния* (P_aCO_2 больше 45 мм рт. ст.).

При некомпенсированном дыхательном ацидозе увеличение напряжения CO_2 в крови приводит к снижению pH, так как гиперкапния приводит к увеличению угольной кислоты, дающей при ее диссоциации избыток протонов. Отсутствие метаболической компенсации выражается в том, что щелочные резервы крови остаются неизменными (содержание HCO_3^- не увеличивается, показатели BE, BB, AB, SB — в пределах нормы), или, несмотря на некоторое увеличение HCO_3^- за счет

диссоциации H_2CO_3 на H^+ и HCO_3^-, отношение $[HCO_3^-]$ к ($\alpha \times P_aCO_2$) тем не менее падает, что и снижает pH.

Если же *респираторный ацидоз компенсируется метаболическими сдвигами,* а именно увеличением в крови бикарбоната (BE — больше +2,0 ммоль/л, BB, AB, SB — выше нормы), то при этом, несмотря на избыток в крови CO_2, pH или приближается к норме (*субкомпенсированный ацидоз*), или остается нормальным (*компенсированный ацидоз*). В этом случае говорят о том, что респираторный ацидоз компенсируется метаболическим алкалозом (разнонаправленные сдвиги, см. *рис. 24.5*).

Важно знать

Компенсаторные изменения направлены на связывание или выведение избытка H^+-ионов и освобождение или задержку в организме анионов HCO_3^-.

Сначала в этот процесс включаются буферные системы, затем физиологические. Основные изменения концентрации HCO_3^- обусловлены буферным действием HGB и тканевых буферов. Хлорид обменивается на внутриклеточный HCO_3^- (*хлоридный сдвиг*). При остром дыхательном ацидозе концентрация HCO_3^- увеличивается на 0,1 ммоль/л на каждый 1 мм рт. ст. повышения величины артериального pCO_2. Если дыхательный ацидоз носит хронический характер, то, с одной стороны, в канальцах почек активнее секретируются ионы водорода, с мочой больше выделяется титруемых кислот и аммония хлорида (реакция мочи кислая), с другой — увеличивается реабсорбция бикарбоната и натрия. При длительном течении периода компенсации HCO_3^- возрастает на 0,3 ммоль/л на каждый 1 мм рт. ст. увеличения pCO_2 в артериальной крови. Увеличение концентрации бикарбоната в плазме приводит к соответствующему снижению концентрации ионов Cl^- (для сохранения электронейтральности), которые усиленно выводятся с мочой и перемещаются в эритроциты (хлоридный сдвиг). Белки, связывая ионы водорода, освобождают катионы натрия и калия. Костная ткань, усиленно связывая H^+-ионы, освобождает в кровь ионы Ca^{2+}. Увеличение концентрации ионов натрия в плазме обусловлено также выделением их из клеток, из костной ткани (превращение двуосновного фосфата в одноосновной) и усиленной реабсорбции в канальцах почек. Гипернатриемия влечет за собой повышение осмоляльности плазмы крови (если нет сопутствующей гипергидратации) и выход воды из клеток (эритроциты сморщиваются). Полностью заменить функцию легких метаболическая компенсация не может, она эффективна только при умеренных нарушениях вентиляции, хронической гиперкапнии.

Если компенсаторные реакции при дыхательном ацидозе недостаточны, то развиваются различные *патологические явления*:

- гиперкапния приводит к расширению сосудов головного мозга, усилению образования ликвора, повышению внутричерепного давления (*гиперкапническая энцефалопатия*);
- спазм периферических артериол сопровождается повышением артериального давления, уменьшением фильтрации мочи в почечных клубочках, по-

вышением давления в малом кругу кровообращения, нарушением микроциркуляции;
- возможно повышение температуры тела из-за уменьшения теплоотдачи;
- сердечная деятельность сначала усиливается от прямого действия CO_2 на миокард, а затем ухудшается как в результате перегрузки «правого» сердца высоким давлением в легочной артерии, так и в результате повреждения миокардиоцитов (ишемия, дисбаланс натрия и калия); МОС уменьшается, частота сердечных сокращений увеличивается; при тяжелом ацидозе возникает аритмия с тенденцией к брадикардии;
- артериальное давление резко падает вследствие сердечной декомпенсации;
- происходит спазм гладкой мускулатуры бронхиол и гиперсекреция слизи, что ухудшает бронхиальную проходимость и усугубляет дыхательную недостаточность;
- уменьшается сродство HGB к кислороду, кривая диссоциации HGB смещается вправо, что в какой-то степени компенсирует гипоксию, так как облегчается диссоциация оксигемоглобина в тканях;
- повышается активность симпатоадреналовой системы, в крови увеличивается содержание катехоламинов, усиливающих спазм периферических сосудов.

В результате недостаточности дыхания, вторичных нарушений центрального и периферического кровообращения развивается гипоксия смешанного типа (дыхательная и циркуляторная), которая сопровождается накоплением недоокисленных продуктов, т.е. избыточным образованием водородных ионов, а это означает, что метаболический алкалоз, компенсировавший вначале гиперкапнию, сменяется метаболическим ацидозом. Развиваются однонаправленные сдвиги КОС — респираторный и метаболический ацидоз.

При выраженном ацидозе возникают характерные клинические проявления: одышка, адинамия, головная боль, анорексия; бледность кожи и слизистых оболочек, акроцианоз. Кожа холодная и влажная, при тяжелом ацидозе становится «мраморной», резко выражен симптом «белого пятна» (результат сочетания резкого спазма артериол и паралича капилляров и вен); олигурия, повышение температуры тела; сначала повышение, а затем падение артериального давления; беспокойство, раздражительность, галлюцинации, переходящие в психоз; возбуждение, сменяющиеся в стадии декомпенсации арефлексией, потерей сознания.

Принципы коррекции: единственным мероприятием при дыхательном ацидозе является восстановление функции дыхания (устранение причины, искусственная вентиляция, бронходилататоры, отхаркивающие и т.п.). Дополнительно применяются оксигенотерапия и другие симптоматические средства.

24.5.2. Ацидоз метаболический

Метаболический (негазовый) ацидоз — нарушение КОС организма, которое характеризуется снижением содержания бикарбонатов в плазме крови в результате повышения концентрации протонов.

Это самая тяжелая и наиболее часто встречающаяся форма нарушения КОС. *Причинами метаболического ацидоза* могут быть:

- гипоксия (особенно циркуляторная);
- сахарный диабет;
- голодание;
- лихорадка;
- почечная недостаточность;
- длительный понос;
- обширные воспалительные процессы (перитонит);
- отравления, передозировка кальция хлорида, аммония хлорида и др.

При некомпенсированном ацидозе pH крови снижается в результате имеющегося дефицита HCO_3^- менее 22 ммоль/л (BE меньше –2,0 ммоль/л, AB, BB, SB — ниже нормы), а pCO_2 остается нормальным.

Если же *метаболический ацидоз компенсируется гипервентиляцией легких* и усиленным выведением из организма CO_2, то напряжение CO_2 в крови снижается менее 35 мм рт. ст. (*гипокапния*), а pH приближается к норме, несмотря на сохраняющийся дефицит бикарбонатов. В этом случае говорят о том, что метаболический ацидоз компенсируется дыхательным алкалозом (см. *рис. 24.4*). При этом возникает очень характерный симптом — глубокое, шумное дыхание Куссмауля, обусловленное чрезмерным раздражением дыхательного центра ионами водорода.

К компенсации ацидоза подключаются почки и печень. С одной стороны, активируется ацидо- и аммониогенез в почечных канальцах (если метаболический ацидоз не является следствием почечной недостаточности), а с другой — усиливается реабсорбция бикарбоната в почках и выделение его печенью. При низкой концентрации в крови HCO_3^- из эритроцитов в плазму поступают ионы Cl^- и выводятся с мочой в виде аммония хлорида. Если процесс аммониогенеза в почках не нарушен, то концентрация ионов Cl^- в плазме остается нормальной, а для сохранения электронейтральности пропорционально увеличивается содержание остаточных анионов.

Концентрация ионов K^+ в плазме, как правило, увеличивается вследствие вытеснения их из клеток ионами водорода.

Важно знать

При диабетической коме под влиянием инсулинотерапии гиперкалиемия довольно быстро сменяется гипокалиемией, так как K^+ будет активно перемещаться в клетки.

Белки, связывая H^+-ионы, высвобождают в плазму ионы калия и натрия. Повышение осмотического давления плазмы за счет гипернатриемии способствует перемещению воды из клеток и развитию гиперосмоляльного синдрома. Но надо учитывать, что концентрация в крови и общее количество в организме ионов натрия, калия, кальция, магния, хлора и других в итоге зависят от характера основного заболевания, количества внеклеточной воды в организме (гипер- или гиповолемия), наличия у больного неукротимой рвоты или профузного поноса, сопровождающихся потерей электролитов, функционального состояния почек, печени

и других органов. Поэтому у каждого конкретного больного врач держит под постоянным контролем содержание в крови вышеназванных ионов и коррекцию проводит строго индивидуально.

При метаболическом ацидозе возникают следующие *патологические изменения:*

- сосуды, как правило, расширяются при умеренном снижении pH и сужаются при выраженном ацидозе;
- при уменьшении сосудистого тонуса артериальное и венозное давление снижается, уменьшается венозный возврат крови к сердцу, в результате чего уменьшаются ударный и минутный объемы сердца. Если же преобладает спазм периферических сосудов, возникают изменения, описанные в разделе 24.8.5.1 «*Респираторный ацидоз*»;
- изменяется чувствительность миокардиоцитов к ионам кальция и к адреналину, что сопровождается снижением сократительной способности миокарда;
- гиперкалиемия более 5,2 ммоль/л влечет за собой нарушение нервно-мышечной возбудимости и проводимости и обусловливает такие симптомы, как повышение тонуса поперечно-полосатой мускулатуры, рвоту, понос, психические расстройства, нарушение чувствительности, брадиаритмию, экстрасистолию. При повышении концентрации K^+ в плазме выше 7,5 ммоль/л возможно развитие мерцания желудочков сердца и остановка его в диастоле, а также паралич скелетной мускулатуры;
- усиливается агрегация тромбоцитов, возникающие микротромбы еще больше нарушают микроциркуляцию, усугубляя гипоксию, нарушения метаболизма и ацидоз;
- в результате нарушения деятельности сердца, периферического кровообращения вторично нарушается функция почек, печени, ЦНС. В тяжелых случаях развивается кома, может наступить остановка дыхания, блокирование многих важнейших ферментов;
- при чрезмерном снижении pH (менее 6,8) разрушаются лизосомы, и клетки подвергаются аутолизу под влиянием лизосомальных ферментов.

Клинические проявления метаболического ацидоза мало чем отличаются от симптомов дыхательного ацидоза, поэтому для правильной оценки сдвига КОС следует ориентироваться на объективные показатели и патогенез основного заболевания, вызвавшего нарушения.

В последнее время все случаи метаболического ацидоза принято условно подразделять на две группы по величине анионной разницы (АР).

Высокие значения АР — больше 12 мэкв/л, указывают на ацидоз, вызванный повышением содержания органических кислот (например, молочной, кетокислот).

Важно знать

К метаболическому ацидозу с высокой анионной разницей относятся: лактатацидоз, кетоацидоз, ацидоз при почечной недостаточности и отравлении салицилатами, метанолом, этиленгликолем, ацидоз при усиленном всасывании органических кислот из просвета кишечника.

В случае отдачи в плазму крови H^+-ионов в количестве 1 мэкв/л связанными кислотами (например, молочной кислотой) содержание бикарбоната в ней снижается на 1 мэкв/л, а АР будет возрастать на аналогичную величину.

Нормальная величина АР свидетельствует об ацидозе, возникшем в результате истощения бикарбонатного буфера из-за усиленного выведения HCO_3^- из организма (например, при диарее или свище тонкого кишечника).

Виды метаболического ацидоза без увеличения АР:

- при диарее;
- при почечной недостаточности средней тяжести;
- при введении жидкостей, содержащих большое количество хлоридов;
- при компенсации респираторного алкалоза;
- почечный канальцевый ацидоз.

При потере бикарбоната с мочой или калом компенсаторное повышение концентрации хлоридов в плазме крови поддерживает баланс анионов, и АР не изменяется.

Молочнокислый ацидоз (*лактат-ацидоз*). Молочная кислота, конечный продукт анаэробного окисления и гликогенолиза, вырабатывается в организме в количестве 1 мэкв на килограмм в 1 ч в норме при мышечном покое. Нормальный уровень лактата в сыворотке крови составляет 2 мэкв/л и менее, но при больших физических нагрузках содержание молочной кислоты в крови может достигать 4 мэкв/л. Большая часть лактата метаболизируется печенью (субстрат глюконеогенеза) и поглощается сердечной мышцей, где используется как энергетический материал. Печень способна переработать в 10 раз больше лактата, чем его образуется в норме.

Причинами развития лактат-ацидоза могут быть:

- кардиогенный шок;
- сепсис;
- полиорганная недостаточность;
- кислородное голодание;
- введение адреналина или натрия нитропруссида;
- инфаркт кишечника;
- большие судорожные припадки;
- дефицит тиамина;
- D-лактат-ацидоз.

С меньшей вероятностью лактат-ацидоз может развиться при умеренной гипоксемии, анемии и заболеваниях печени.

Гиперлактацидемия при шоке (особенно кардиогенном и септическом) возникает из-за интенсивного образования молочной кислоты и снижения способности печени к ее переработке, т.е. способности превращать лактат в глюкозу и гликоген. Накопление в крови молочной кислоты при любом виде шока считается плохим прогностическим признаком. Лактат-ацидоз при заболеваниях печени развивается, как правило, только при нарушениях печеночного кровообращения.

Дефицит тиамина (*витамина* B_1) приводит к блокированию превращения пирувата в ацетилированную форму кофермента (ацетил-КоА) и направляет метаболизм пировиноградной кислоты по пути образования лактата.

В мышцах человека и животных найдена L-молочная кислота (левовращающий изомер), а ее правовращающий изомер образуется в результате действия ферментов микроорганизмов, расщепляющих глюкозу в кишечнике. D-молочную кислоту могут вырабатывать несколько видов бактерий (например, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli* и др.).

D-лактат-ацидоз встречается у больных с обширной резекцией тонкой кишки, кишечными анастомозами, а также у чрезмерно тучных лиц и лиц с дисбактериозом. Это нарушение более распространено, чем кажется на первый взгляд.

Адреналин ускоряет распад гликогена в скелетных мышцах и усиливает выработку лактата. Кроме того, из-за констрикции мелких артерий и артериол нарушается периферическое кровообращение и усиливается анаэробное окисление в тканях. Натрия нитропруссид быстро метаболизируется, вызывая высвобождение цианидов, способных нарушать процессы окислительного фосфорилирования (они ингибируют клеточное дыхание, оказывая токсическое действие на цитохромоксидазу). Способность цианидов вызывать лактат-ацидоз выявлена относительно недавно.

Лактат-ацидоз можно заподозрить при любой форме метаболического ацидоза, сопровождающейся повышением АР (особенно более 30 мэкв/л).

При лечении лактат-ацидоза необходимо не только проводить коррекцию нарушений КОС, но и улучшать доставку кислорода тканям, воздействуя на сердечно-сосудистую и дыхательную систему. Для поддержания pH артериальной крови у больных выше 7,2 можно использовать натрия гидрокарбонат. Однако применение натрия бикарбоната при лактат-ацидозе бывает неэффективным, так как вызывает ряд побочных эффектов, включая гиперосмоляльность плазмы, артериальную гипотензию, снижение сердечного выброса и увеличение лактата в крови. Гипотензия и снижение сердечного выброса могут быть результатом связывания ионов кальция анионами бикарбоната. Неэффективность натрия бикарбоната во многих случаях побудила к разработке новых препаратов (карбикарб, натрия дихлорацетат и др.). Больные сердечными заболеваниями по-разному реагируют на «кислотные» нагрузки, что требует индивидуального подхода к каждому больному.

Кетоацидоз. Кетоновые тела — группа органических соединений, являющихся промежуточными продуктами обмена жиров, белков и углеводов. Кетогенез происходит главным образом в печени (конденсация под действием тиолазы двух молекул ацетил-КоА, образованного при β-окислении высших жирных кислот или окислительном декарбоксилировании пирувата). Кетоновые тела используются организмом в качестве источника энергии при ограниченном питании (их энергетическая ценность выше, чем у углеводов). Основные кетоновые тела — это ацетон, ацетоуксусная (АУК) и β-оксимасляная (БОМК) кислоты. При диабетическом кетоацидозе в крови больных увеличивается содержание всех кетоновых тел, при алкогольном — главным образом БОМК, что стандартными методами определения кетоновых тел не выявляется.

В отличие от высокой АР при лактат-ацидозе (часто более 30 мэкв/л), *АР при кетоацидозе повышена незначительно* (*15–20 мэкв/л*) *или даже остается нормальной*. АР значительно ниже у больных с нормальной функцией почек, так как ке-

тоновые тела выводятся с мочой, а хлориды реабсорбируются в почечных канальцах для поддержания электронейтральности среды. Типичными проявлениями диабетического кетоацидоза являются высокая гипергликемия, гиперкетонемия и кетонурия, увеличение АР, гипогидратация (дефицит жидкости может достигать 10% массы тела). Однако встречаются атипичные случаи диабета: кетоацидоз при уровне сахара в крови менее 19,4 ммоль/л, кетоацидоз с нормальной АР, сдвиг pH в щелочную сторону.

Лечение диабетического кетоацидоза включает:

- устранение дефицита жидкости с помощью изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора альбумина (последний предпочтительнее, так как лучше удерживает воду в сосудах, способствует быстрому восстановлению ОЦК, препятствует развитию отека мозга или легких);
- введение инсулина;
- восстановление нормального содержания калия в крови, который у больных может быть как повышенным, так и пониженным (иногда и нормальным).

Следует заметить, что больные диабетическим кетоацидозом часто переносят падение pH ниже 7,2 без всяких серьезных последствий (даже при pH ниже 7,0 не развивается коллапс). Натрия гидрокарбонат в данном случае не эффективен и даже может усилить образование кетоновых тел. Конечная цель лечебных мероприятий заключается в нормализации содержания HCO_3^- в сыворотке крови и восстановлении водно-электролитного баланса.

Алкогольный кетоацидоз (в отличие от вызванного этиловым спиртом лактатацидоза на фоне неумеренного пьянства) обычно развивается через 1–3 дня после чрезмерного потребления спиртных напитков на фоне небольшой концентрации этанола в крови. Его развитию способствуют частичное голодание, сопровождающееся усилением кетогенеза, и усиленное образование НАД·Н в печени в процессе окисления этанола до ацетальдегида (НАД·Н превращает ацетат в БОМК). Из-за того, что в крови у таких больных увеличивается БОМК (а не АУК), диагностика алкогольного кетоацидоза затруднена. Величина анионной разницы при этом значительно варьирует. Этот вид нарушения КОС обычно поддается коррекции в течение 24 ч путем внутривенного вливания 5% раствора глюкозы, приготовленного на изотоническом растворе натрия хлорида. Необходимость введения натрия гидрокарбоната обычно отсутствует.

Гиперхлоремический ацидоз (*ацидоз без роста АР*). Многие из причин гиперхлоремического ацидоза очевидны: например, инфузия кислого раствора, содержащего ионы Cl^- (соляной кислоты, хлорида аммония, хлорида аргинина); потеря бикарбоната ЖКТ (тяжелая диарея, свищ тонкой кишки, фистула поджелудочной железы); значительное снижение бикарбоната в крови при компенсации хронического дыхательного алкалоза; внезапное увеличение объема внеклеточной жидкости; уменьшение секреции кислот и реабсорбции HCO_3^- почками на фоне гипоальдостеронизма или при почечном канальцевом ацидозе.

При гиперхлоремическом ацидозе накапливается HCl, и каждое снижение концентрации HCO_3^- уравновешивается повышением концентрации Cl^-, поэтому разность анионов остается нормальной (в отличие от ацидоза с ростом АР, когда вме-

сто HCl накапливается другая кислота — лактат, кетокислота, сульфат, и HCO_3^- замещается иным анионом (A^-), который обычными способами не измеряется). У большинства больных с таким ацидозом развивается гиперкалиемия.

Коррекция гиперхлоремического ацидоза осуществляется введением натрия гидрокарбоната или трисамина. Трисамин, с одной стороны, связывает большое количество H^+-ионов и выводит их с мочой (его применяют только при нормальной функции почек), а с другой — способствует увеличению HCO_3^- в крови. Проводят также мероприятия, направленные на нормализацию гемодинамики и газообмена, улучшение микроциркуляции и обменных процессов в организме, коррекцию электролитного дисбаланса, а главное — на устранение причины, вызвавшей сдвиг КОС.

24.5.3. Алкалоз респираторный

Респираторный (дыхательный) алкалоз — нарушение КОС организма, которое возникает вследствие избыточного выведения CO_2 из организма при гипервентиляции легких.

Наиболее частые причины развития респираторного алкалоза:

- неправильно проводимая искусственная вентиляция легких;
- невротическая одышка;
- поражение ЦНС (травма, энцефалит, инсульт, опухоль и др.);
- анемия;
- горная и высотная болезнь;
- перевозбуждение дыхательного центра после применения лекарственных препаратов (центральных аналептиков, катехоламинов, эстрогенов и др.);
- сепсис;
- тиреотоксикоз;
- перитонит и др.

Для *некомпенсированного дыхательного алкалоза* характерны снижение pCO_2 менее 35 мм рт. ст. (*гипокапния*) и увеличение pH, так как из-за уменьшения угольной кислоты образуется меньше протонов. Содержание HCO_3^- и другие метаболические компоненты КОС (BE, BB и SB) — в пределах нормы.

Метаболическая компенсация респираторного алкалоза сводится к уменьшению щелочных резервов крови (BE смещается в сторону дефицита оснований; BB, AB, SB — меньше нормы) и накоплению H^+-ионов, что нормализует pH на фоне дефицита углекислоты. Респираторный алкалоз компенсируется метаболическим ацидозом (см. *рис. 24.4*). При этом в почках уменьшается секреция водородных ионов в канальцах и усиливается выведение HCO_3^- (реакция мочи щелочная). В среднем HCO_3^- плазмы падает на 0,4 ммоль/л при снижении pCO_2 на каждый 1 мм рт. ст. Уменьшение в плазме анионов HCO_3^- вызывает выход ионов хлора из эритроцитов (*хлоридный сдвиг*) и гиперхлоремию. Ионы водорода высвобождаются из клеток в обмен на ионы калия, из белков и костной ткани в обмен на ионы натрия и кальция. Развиваются гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия. Осмоляльность плазмы уменьшается, вода перемещается в клетки (*гипоосмоляльный синдром*).

Если при ацидозе (кроме метаболического ацидоза с ростом АР) всегда существует угроза развития гиперкалиемии, то при алкалозе — гипокалиемии. Установлена закономерность: если pCO_2 в крови снижается на 10 мм рт. ст., то концентрация калия уменьшается на 0,5 ммоль/л; если pH крови увеличивается на 0,1 ед., то концентрация ионов калия в плазме уменьшается на 0,4 ммоль/л.

В патогенезе респираторного алкалоза можно выделить характерные патологические изменения:

- при значительном снижении CO_2 в крови церебральные сосуды суживаются (развивается гипоксия мозга), а сосуды системного кровообращения расширяются, что влечет за собой уменьшение артериального и венозного давления, депонирование крови в расширенных сосудах и уменьшение ОЦК, уменьшение венозного возврата крови к сердцу, уменьшение ударного и минутного объемов сердца, снижение кровотока в тканях, что постепенно ведет к развитию гипоксии и метаболическому ацидозу;
- кривая диссоциации HGB смещается влево (эффект Бора), сродство HGB к кислороду повышается, и оксигенация тканей затрудняется на фоне увеличения потребности клеток в кислороде; из тканей плохо выводится CO_2;
- нарушается углеводный обмен, усиливается образование лактата и кетоновых тел; при снижении pCO_2 менее 20 мм рт. ст. происходят торможение гликолиза и необратимые повреждения клеток;
- гипокалиемия менее 3,8 ммоль/л обусловливает развитие таких симптомов, как адинамия, мышечная слабость (доходящая до параличей), парез кишечника, судороги, нарушения сердечного ритма; при уменьшении концентрации калия менее 2,0 ммоль/л возможна остановка сердца в систоле в результате гиперполяризации мембран, остановка дыхания; дефицит ионов калия в крови приводит к повышению нервно-мышечной возбудимости, головокружению, пароксизмальной тахикардии, выраженным тоническим судорогам.

Принципы коррекции: восстановление нормального дыхания, вдыхание карбогена, противосудорожная терапия, нормализация водно-электролитного баланса.

24.5.4. Алкалоз метаболический

Метаболический (негазовый) алкалоз — нарушение КОС организма, которое характеризуется повышением содержания HCO_3^- более 25 ммоль/л и снижением H^+ и Cl^- во внеклеточной жидкости.

В основе этих нарушений лежат или потеря H^+, или нагрузка экзогенным HCO_3^-.

Метаболический алкалоз развивается при потерях нелетучих кислот вследствие частой или неукротимой рвоты (при кишечной непроходимости, пищевой токсикоинфекции и т.п.), частых промываниях желудка, непрерывном зондировании желудка; выраженной первичной гипокалиемии (стероидная терапия, альдостеронизм, печеночная недостаточность, длительный прием мочегонных препаратов, инсулинотерапия). Мочегонные средства могут вызвать алкалоз, опосредованный потерей электролитов и жидкости (хлориды выводятся с мочой

пропорционально выделению натрия, для сохранения электронейтральности ионы хлора замещаются анионами бикарбоната, возросшая реабсорбция бикарбоната поддерживает алкалоз). Истощение запасов калия на фоне усиленной реабсорбции натрия поддерживает алкалоз путем стимулирования секреции H^+ в дистальных канальцах. Магний под влиянием диуретиков тоже выводится с мочой, и его дефицит способствует потере катионов калия и развитию алкалоза. Причиной метаболического алкалоза могут быть введение в организм избыточного количества натрия гидрокарбоната (при лечении метаболического ацидоза с высокой АР), массивные гемотрансфузии, а также молочно-щелочной синдром.

Метаболический алкалоз может быть вызван уменьшением объема внеклеточной жидкости. Во-первых, потеря свободной воды приводит к концентрации бикарбоната и повышению HCO_3^- в сыворотке крови. Во-вторых, уменьшение ОЦК стимулирует высвобождение альдостерона, который усиливает секрецию K^+ и H^+ в дистальных почечных канальцах, т.е. выведение их с мочой.

Компенсация метаболического алкалоза дыхательным ацидозом, как правило, не может быть длительной, так как в ответ на задержку CO_2 тут же развивается гипервентиляция, и напряжение углекислоты нормализуется.

Показатели некомпенсированного метаболического алкалоза: BE — больше +2,0 ммоль/л (избыток оснований); HCO_3^-, BB, SB — выше нормы, pH — более 7,45, pCO_2 — в пределах нормы (см. *рис. 24.4*).

Компенсаторные изменения направлены на выведение и связывание избытка оснований и задержку и освобождение от связей ионов водорода. Возникает ионный дисбаланс, аналогичный таковому при респираторном алкалозе: в плазме крови снижается концентрация K^+, Ca^{2+}, Cl^-. Содержание натрия в плазме сначала уменьшается, возникает гипоосмоляльный синдром с гиповолемией. Затем под влиянием альдостерона в канальцах почек усиливается реабсорбция натрия и потеря с мочой калия. Если при этом чувствительность канальцевого эпителия к АДГ не уменьшается, что бывает при выраженной гипокалиемии, то повышается реабсорбция воды. На фоне выраженной гипокалиемии ионы водорода усиленно выводятся с мочой и перемещаются в клетки вместе с ионами натрия, что может привести к сложным нарушениям КОС — внутриклеточному ацидозу и отеку на фоне внеклеточного алкалоза. Гипохлоремия может сопровождаться азотемией, так как уменьшается выделение с мочой аммония хлорида. Истощение запасов хлоридов ограничивает экскрецию бикарбоната почками путем усиления реабсорбции и угнетения его секреции в почечных канальцах, при этом алкалоз поддерживает сам себя.

Принципы коррекции: возмещение дефицита ионов водорода, удаление избытка бикарбоната; коррекция гипохлоремии, гипокалиемии; применение антагонистов альдостерона; симптоматическая терапия. Причины метаболического алкалоза в результате потери H^+ могут быть дифференцированы в зависимости от того, сопровождается ли алкалоз истощением запасов Cl^- во внеклеточном пространстве или вызывается первичной гипохлоремией.

Хлоридзависимый метаболический алкалоз (концентрация в моче Cl^- < 10 ммоль/л) сочетается с гиповолемией (на фоне гипогидратации) и развивается по-

сле приема диуретиков, в период восстановления после дыхательного ацидоза, кетоацидоза или лактатацидоза. Он корректируется после введения больному NaCl или KCl. Хлористоводородную кислоту (HCl) обычно вводят лишь в тяжелых случаях алкалоза (pH > 7,5), когда восполнение потерь жидкостей и ионов K^+ не дает эффекта.

При алкалозе, не связанном с первичной гипохлоремией (концентрация в моче Cl^- > 20 ммоль/л), пациент не реагирует на введение хлоридов.

Хлориднезависимый алкалоз сочетается с гиперволемией (на фоне гипергидратации). Он наблюдается при первичном альдостеронизме, чрезмерной активации РААС, синдроме Кушинга и стероидной терапии. Хороший лечебный эффект при этом дают восполнение дефицита калия и применение антагонистов альдостерона, например спиронолактонов, блокирующих рецепторы альдостерона в почках, или блокаторов АПФ (см. *раздел 23.3 «Отек: виды, патогенез, принципы коррекции»*).

В редких случаях для коррекции метаболического алкалоза (при достаточном объеме внеклеточной жидкости в организме) используют ингибитор карбоангидразы — диакарб, который подавляет реабсорбцию бикарбоната в проксимальных канальцах почек. Однако на фоне его применения трудно устранить потерю хлоридов и дефицит калия.

24.6. СМЕШАННЫЕ НАРУШЕНИЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Смешанный метаболический ацидоз и дыхательный ацидоз (сочетание дефицита бикарбоната и гиперкапнии) могут снижать pH до очень низкого и опасного уровня. Это наблюдается у больных с остановкой сердца и дыхания, при сочетании недостаточности дыхания и кровообращения.

Смешанный метаболический алкалоз и дыхательный алкалоз (сочетание избытка бикарбоната и гипокапнии) часто наблюдаются при токсикозах первой половины беременности у женщин, страдающих тошнотой и частой рвотой.

Смешанный метаболический алкалоз и дыхательный ацидоз (более выраженный дефицит бикарбоната, чем того требует компенсация дыхательного ацидоза) могут развиться у больного с гиповентиляцией легких (например, при обструктивном заболевании) при назначении ему кортикостероидов или диуретиков, вызывающих хлоридзависимый метаболический алкалоз. В этих условиях задержка CO_2 может стать более выраженной для компенсации метаболического алкалоза.

Смешанный метаболический ацидоз и дыхательный алкалоз наблюдаются довольно часто у больных в критических состояниях, и это указывает на плохой прогноз. Такая комбинация может наблюдаться при печеночной недостаточности, а также когда к первичному дыхательному алкалозу присоединяется метаболический ацидоз в результате сепсиса и лактат-ацидоза или алкогольного кетоацидоза.

Смешанный метаболический ацидоз и метаболический алкалоз явно противоположны друг другу, и их диагностика может быть трудной. Такая ситуация может возникнуть у больных с инсулинозависимым сахарным диабетом при развитии кетоацидотической комы, которой предшествовала многократная рвота. Рвота вызывает хлоридзависимый алкалоз с уменьшением объема внеклеточной жидко-

сти, а гиперкетонемия вызывает ацидоз с высоким дефицитом анионов. При таком сочетании могут наблюдаться относительно нормальные величины pH, и диагностика нарушения КОС требует особой квалификации врача. Еще труднее диагностировать нарушение КОС у больных с тяжелым гастроэнтеритом, который сопровождается рвотой и поносом, что вызывает алкалоз и ацидоз с нормальным значением анионной разницы.

Может встречаться и тройной вариант нарушения КОС — *сочетание метаболического ацидоза, метаболического алкалоза и нарушений дыхания*.

Резюме

Кислотно-основное состояние — это такое соотношение кислот и оснований в биологических средах организма, которое характеризует их кислотно-основной гомеостаз и отражает характер и интенсивность метаболических функциональных процессов.

Для поддержания постоянства КОС в организме существуют специальные системы — буферы и физиологические системы (легкие, почки, печень, поджелудочная железа и ЖКТ.

Основные формы нарушений кислотно-основного состояния.

Респираторный ацидоз — нарушение КОС организма, характеризующееся повышением концентрации углекислоты в крови (гиперкапния) в результате альвеолярной гиповентиляции. Респираторный ацидоз является одним из ведущих звеньев патогенеза асфиксии новорожденных, респираторного дистресс-синдрома. Различают некомпенсированный, компенсированный и субкомпенсированный дыхательный ацидоз. Компенсаторные изменения направлены на связывание или выведение избытка H^+-ионов и освобождение или задержку в организме анионов HCO_3^-.

Метаболический ацидоз — нарушение КОС организма, которое характеризуется снижением содержания бикарбонатов в плазме крови в результате повышения концентрации протонов.

По величине анионной разницы (АР) метаболический ацидоз принято подразделять на ацидоз, вызванный повышением содержания органических кислот (высокие значения АР — больше 12 мэкв/л), и ацидоз, возникший в результате истощения бикарбонатного буфера (нормальная величина АР).

Респираторный алкалоз — нарушение КОС организма, которое возникает вследствие избыточного выведения CO_2 из организма при гипервентиляции легких. Компенсация респираторного алкалоза сводится к уменьшению щелочных резервов крови (BE смещается в сторону дефицита оснований, BB, AB, SB — меньше нормы) и накоплению H^+-ионов, что нормализует pH на фоне дефицита углекислоты.

Метаболический алкалоз — нарушение КОС организма, которое характеризуется повышением содержания HCO_3^- более 25 ммоль/л и снижением H^+ и Cl^- во внеклеточной жидкости. Компенсаторные изменения направлены на выведение и связывание избытка оснований и задержку и освобождение от связей ионов водорода.

Вопросы и задачи для повторения

1. Основные виды нарушения кислотно-основного состояния внутренней среды организма. Системы защиты организма от смещений pH. Основные компоненты КОС. Способы оценки КОС.
2. Ацидоз метаболический и респираторный. Причины, характеристика. Механизмы компенсации, патогенез нарушений функции органов и систем, способы коррекции.
3. Алкалоз метаболический и респираторный. Причины, характеристика показателей КОС, патогенез возникающих нарушений, способы коррекции.
4. Смешанные однонаправленные и разнонаправленные нарушения КОС. Причины развития. Характеристика показателей КОС. Значение оценки показателя АР (анионной разницы) при выборе способа коррекции нарушения.

Задача 1

Больной Н., 62 года, поступил в хирургическое отделение со свищом тонкого кишечника. Артериальное давление 80/40 мм рт. ст., пульс слабый — 100 уд./мин, гематокрит выше нормы, осмоляльность плазмы 285 мОсм/кг H_2O. Кожа дряблая, тургор снижен, слизистые оболочки сухие, глазные яблоки мягкие при надавливании, мышечный тонус понижен. Суточный диурез 600 мл. При определении показателей КОС установлено: pH 7,26; pCO_2 36 мм рт. ст.; BE –8 ммоль/л. Величина АР (анионной разницы) 12 мэкв/л.

1. Классифицируйте вид нарушения КОС и водно-электролитного баланса.
2. Объясните патогенез данной патологии и выявленных симптомов.
3. Какой должна быть у больного концентрация Cl^-?
4. Как изменяются в почках следующие процессы: а) аммониогенез; б) реабсорбция бикарбоната; в) реабсорбция натрия; г) секреция H^+ и K^+; д) реабсорбция воды?
5. Как у больного изменено состояние РААС и почему?
6. Укажите принципы патогенетической терапии для данного больного.

Задача 2

У больного С., 45 лет, страдающего сахарным диабетом, внезапно появились тошнота, рвота, спутанность сознания, шумное и глубокое дыхание Куссмауля, запах ацетона изо рта.

При осмотре: кожные покровы и слизистые оболочки бледные и сухие, тургор снижен, язык красный с глубокими морщинами, мышцы расслаблены. Глазные яблоки мягкие, реакция зрачков на свет слабая. АД снижено, пульс частый, слабого наполнения. Содержание глюкозы в крови 18 ммоль/л.

Показатели КОС: pH = 7,19; pCO_2 = 40 мм рт. ст.; BE = –13 ммоль/л; HCO_3^- = = 18 ммоль/л; величина АР = 16 мэкв/л.

1. Охарактеризуйте вид нарушения КОС и водного баланса у больного. Объясните патогенез.
2. Объясните механизм симптомов.
3. Что может быть непосредственной причиной смерти больного при отсутствии врачебной помощи?
4. Назовите принципы патогенетической терапии.

Предметный указатель

А

Аальфалипопротеинемия *471*
Абеталипопротеинемия *472*
Агаммаглобулинемия *421*
– Брутона *421*
Агрегация *220*, *228–230*, *243*, *245*, *371*, *559*
Адаптация *67*, *72*, *91*, *406*, *549*
Адгезия *308*, *327–328*, *460*
Адреналин *45*, *76*, *149*, *162*, *204*, *235–237*, *315*, *325*, *398*, *403*, *409–410*, *435–436*, *441–442*, *469*, *478*, *524*, *560–561*
Адренорецептор *525–526*
Азота оксид *156*, *237*, *245*, *255*, *262*, *265*, *320–326*, *329–334*, *448–449*, *459*, *461*, *492*
Алипопротеинемия *471–472*
Алкалоз *566–567*
– газовый *12*, *126*, *337*, *554*, *563–564*, *566–567*
– негазовый *339*, *498*, *530*, *543*, *545*, *549–550*, *552–554*, *564–567*
Альбинизм *177*, *184*, *414*, *416*
Альдостерон *128*, *419*, *476*, *523–526*, *532–534*, *537–540*, *548–550*, *562*, *565*, *566*
Альдостеронизм *566*
– первичный *528*, *536*, *566*
– вторичный *478*, *528*, *534*, *536*, *539–541*
Альтерация *253*, *283*
Амины (катехоламины) *110*, *115*, *323*, *378*, *401*, *405*, *412–413*, *425*, *522*, *540*
Анасарка *537*
Ангиотензин *237*, *321*, *325*, *329*, *331*, *490*, *493–494*, *522–526*, *530*, *538*, *540*
Ангиотензиноген *490*
Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) *327*, *333–334*, *488*, *490*, *494*, *524–525*, *538*, *540*, *566*
Антиген (АГ) *69–71*, *76–77*, *106*, *131*, *166*, *191*, *259*, *263*, *268*, *271*, *277*, *279*, *286*, *297–298*, *310*, *369*, *374*, *383*, *385*, *387–388*, *423*, *449*
Антиоксидант *40*, *119*, *169*, *202*, *204*, *205*, *212*, *271*, *280*, *322*, *351*, *420*, *437*, *438*, *492*, *506*, *519*
Антитело (АТ) *64*, *66*, *69*, *71*, *74*, *76–78*, *166*, *214*, *251*, *256–257*, *259*, *262–263*, *272*, *282*, *298*, *304*, *309–311*, *315*, *349*, *374*, *381*, *385*, *388*, *394*, *409*, *412*, *450*, *453–454*, *479*, *510*, *512*
Апоптоз *115*, *134*, *219–222*, *224*, *289*, *327*, *356*, *363*, *376*, *383–385*, *387–388*, *448–449*, *461–462*, *486*, *496*
Асцит *408*, *538*
Атаксия *136*, *151*, *180*, *361*, *444*, *447*, *518*
Атеросклероз *7–8*, *26*, *66*, *171*, *182*, *189*, *217*, *231*, *294*, *326*, *328–331*, *417*, *426*, *455*, *458–459*, *465*, *470–472*, *480*, *484*, *487*, *490*, *492–494*, *497*, *501*
Атрофия *74–75*, *106*, *128*, *150–151*, *153*, *167*, *185*, *242*, *396*, *401*, *404*, *406*, *408–409*, *411*, *426*, *461*, *498*, *515*
АТФ-аза *201*, *521*
Аутофагия *221–222*
Ацидоз *115*, *126*, *202*, *205*, *208–213*, *216*, *219*, *228*, *230*, *231*, *244*, *252*, *266*, *345*, *414*, *455*, *460*, *463. 478*, *531*, *533*, *541*, *547*, *552*, *559*, *561*, *566*, *567*
– метаболический *350*, *456*, *457*, *458*, *545*, *551*, *554*, *555*, *556*, *557*, *559*, *560*, *561*, *562*, *566*, *568*, *569*
– респираторный *545*, *554*, *555*, *556*, *557*, *558*, *559*, *561*, *569*

Б

Бактерионосительство *42*
Баланс
– азотистый *128*, *350*, *398–399*, *402*, *408–409*, *413*, *430*, *453*
– водный *521–522*, *528*, *530*, *532–535*, *540*, *551*
– тепловой *104*
– электролитный *111*, *350*, *476*, *551*
Бацилоносительство *313*
Бесплодие *187*
Биоритмы *81–100*
– мегаритмы *84*
– миллисекундные *82*
– околомесячные *83–84*
– околосекундные *82–83*
– околосуточные *83*
– околочасовые *83*
– сезонные *84*
Болезнь *2–3*, *5*, *7–8*, *12–19*, *23–34*
– Андерсена *436*
– витаминной недостаточности (авитаминозы, гиповитаминозы) *105*, *343*, *505*, *507–517*
– врожденная *29*, *42*, *105*, *118*, *157*, *165–166*, *178*, *182*, *187*, *189*, *193–194*, *217*, *340*, *361*, *385*, *421*, *437–438*, *441*, *447–448*, *470*, *484*, *491*
– высотная *124*, *126*, *563*
– генная *182–186*
– Гирке *436–437*
– горная *12*, *124–126*, *132*, *338*, *340*, *563*
– Дауна *182*, *188*, *193*, *446–447*
– желчекаменная *65*
– значение возраста *30–31*, *43*, *46*, *55*, *65–66*, *72–75*
– исходы *44–45*
– ишемическая сердца (ИБС) *101*, *151*, *230*, *330*, *332*, *342*, *462*, *470–471*, *480*
– кессонная *124*, *139*
– классификация *42–43*
– корь *74*, *133*, *166*, *304*, *308*, *512*
– критерии *39*
– лучевая *43*, *52–53*, *116–118*, *139*
– Мак-Ардля *436*

– миеломная *422*
– накопления *29*, *69*, *183*, *186*, *217*
– наследственная *26*, *29*, *131*, *174–184*, *189*, *191–193*, *418*, *425–426*, *436*, *438*, *495*, *507*
– обострение *86*, *88*, *91*, *119*, *428*, *496*
– ожоговая *14*, *109*, *139*, *231*, *396*, *422*, *512*
– определения *37*, *39*
– осложнения *44*, *93*, *106*, *107*, *116*, *118*, *154*, *294*, *298*, *313*, *317*, *329*, *332–333*, *340*, *364*, *372*, *445–446*, *449–450*, *456*, *458–459*, *462–463*, *493–495*, *497*, *517*
– периоды *43–44*
– Помпе *436*
– стадии развития *43–44*
– травматическая *105*, *107*, *512*
– Форбса *436*
– Херса *436*
– хромосомная *186–188*
– этиология *49–55*
Брадикинин *237*, *255*, *263*, *265*, *320*, *323–324*, *326*, *332*, *535*
Bcl-2 *373*
– С-реактивный *272*, *288*, *294*, *299*, *420*, *422*
– р-53 373

В

Вазопрессин *237*, *323*, *405*, *522–523*, *534*
Вирус
– герпеса *175*, *304*, *306*, *312*, *325*, *382–383*
– Эпштейна–Барр *382–383*
Витамины *505–512*
– водорастворимые *511–517*
– жирорастворимые *508–511*
– классификация *505–506*
– определение *505*
Вода тела
– внеклеточная *521*
– внутриклеточная *521*
Воспаление *251–283*
– альтерация *217*, *251*, *253*, *283*
– виды экссудатов *267–268*
– значение *280–282*
– медиаторы (клеточные, плазменные) *258–264*
– патогенез *253–258*
– понятие *251–253*
– принципы терапии *282–283*
– причины *252–253*
– пролиферация *71*, *253*, *274–276*, *280*, *283*, *288*, *327*, *329*, *371*, *375*, *383–384*, *422*, *460*, *496*
– теории *280–282*
– экссудация *217*, *253*, *256–257*, *264–267*, *282–283*
Выздоровление *24*, *33–34*, *38*, *44–46*, *57*, *59*

Г

Галактоземия *130–131*, *182–184*
Гибель клеток *75*, *108–109*, *115*, *117*, *119*, *134*, *199*, *205*, *207*, *215*, *217*, *218–224*, *294*, *307*, *346*, *356*, *366*, *380*, *387*, *446*, *449*
Гипербария *123–124*
Гипервитаминоз *130*, *507*, *517–518*
Гиперволемия *523*, *526*, *532*, *533*, *538*, *566*
Гиперглобулинемия *231*, *248*, *421–422*
Гипергликемия *200*, *287*, *313*, *333*, *436*, *438*, *440–441*, *445*, *449*, *452–455*, *457–460*, *463*, *478–479*, *483*, *487–488*, *493*, *499*, *502*, *562*
Гиперемия
– артериальная *238–241*
– венозная *238*, *241–242*
Гиперкалиемия *408*, *524*, *558–559*, *563–564*
Гиперкальциемия *373*, *517*, *523*
Гиперкетонемия *350*, *455*, *562*, *567*
Гиперлипидемия *231*, *248*, *326*, *334*, *454*, *457*, *492*, *494*
Гиперлипопротеинемия *455*, *470–471*, *480*
Гипернатриемия *408*, *524*, *530*, *533*, *558*
Гиперплазия *241*, *362*, *409*, *444*
Гиперпротеинемия *421*, *430*
Гипертермия *72*, *108*, *290*, *293*
– общая *61*,
– экзогенная *110*, *111*, *293*
– эндогенная *293*
Гипертрофия *241*, *355*, *346*, *526*
– ганглионарных нейронов вегетативной системы *348*
– жировой ткани *494*
– кардиомиоцитов *151*, *333*
– компенсаторная *28*, *45*, *497*
– легких *346*
– миокарда *288*, *346*, *348*
Гиперурикемия *372*, *426–428*, *431*, *484*, *495*, *499*
Гиперхолестеринемия *191*, *231*, *248*, *324*, *406*, *419*, *470*, *473*, *493*
Гипоалипопротеинемия *471–472*
Гипоальдостеронизм *562* не было в именном указателе
Гипобария *124–125*, *139*
Гиповитаминоз *415–416*, *438*, *507–517*
Гиповолемия *107*, *297*, *326*, *412*, *455*, *457–458*, *530*, *537*, *558*, *565*
Гипогаммаглобулинемия *510*
Гипогликемия *99*, *152*, *373*, *402*, *404*, *408*, *417*, *434*, *436–444*, *463*
Гипокалиемия *408*, *523*, *526*, *558*, *563–565*
Гипокальциемия *563*
Гипоксия *12*, *25*, *33*, *41*, *57–58*, *68*, *71–72*, *75–76*, *105*, *107*, *113–114*, *118*, *125–127*, *130–132*, *152*, *168*, *211*, *216*, *229–231*, *242*, *244*, *253*, *312*, *317*, *323*, *326*, *335–353*, *373*, *396*, *415*,435, *437–438*, *448*, *455–458*, *460*, *463*, *473*, *474–475*, *480*, *486*, *497*, *512*, *530–531*, *538–539*, *557–559*, *564*
Гипонатриемия *372*, *524*, *563*
Гипопротеинемия *407*, *409*, *413*, *419*, *421*, *430*, *532*

Гипофосфатемия *185*
Гистамин *98*, *158*, *235*, *237*, *252*, *255*, *259*, *265*, *320*, *323*, *333*, *409*, *412*, *413*, *416*, *431*, *518*
Гликогеноз *186*, *200*, *427*, *435–437*, *463*, *475*
Гликогенолиз *109*, *139*, *274*, *434–436*, *439*, *442*, *452*, *560*
Гликокаликс *258*
Глобулины *68*, *185*, *230*, *241*, *267*, *401*, *422*, *467*
– антигемофильный *185*, *191*
– α_1 *419–420*, *427*, *430*, *467*
– α_2 *419–420*, *427*, *430*, *467*, *524–525*
– β *68*, *398*, *419–420*, *422*, *430*, *467*
– γ *419*, *422*, *430*, *467*
Глюкокортикоиды *45*, *77*, *95*, *99*, *154*, *161*, *189*, *204*, *220*, *252*, *261*, *283*, *287*, *400–401*, *405*, *408*, *441–442*, *445*, *447*, *473*, *475*, *477–478*, *522–523*, *526*, *533*, *540*
Глюкокортикостероиды *347*
Голодание *3*, *4*, *38*, *72*, *78*, *221*, *276*, *396*, *399*, *401–407*, *415*, *418*, *421*, *425*, *430*, *434–435*, *437–439*, *443*, *452*, *469*, *475*, *490*, *500*, *515*, *532*, *536*, *537*, *558*, *562*
– белковое *130*, *533*
– водное *130*, *528*
– кислородное *3*, *4*, *12*, *343*, *345*, *347*, *396*, *560*
Гормоны
– адренокортикотропный (АКТГ) *5*, *77*, *287*, *296*, *372–373*, *405*, *469*, *477*, *523–524*, *532*
– антидиуретические (АДГ) *128*, *237*, *288*, *297*, *315*, *372–373*, *408*, *522–526*, *530*, *533*, *534*, *537–539*, *540*, *565*
– глюкокортикоидные *77*, *95*, *99*, *154*, *161*, *189*, *204*, *220*, *252*, *261*, *283*, *287*, *400–401*, *405*, *441–442*, *447*, *473*, *477–478*, *522*, *526*, *533*, *540*
– гонадотропные *96*, *369*
– кальцитонин *401*
– меланоцитостимулирующий *477*
– минералокортикоидные *524*, *529*
– рилизинг *296*
– роста (соматотропин) *276*, *277*, *307*, *315*, *396*, *398–400*, *445*
– тиреоидные *400–401*, *406*, *409*, *441–442*, *447*, *469*, *473*, *477*, *523*
– тропные *77*

Д

ДВС-синдром *14*, *154*, *295*, *372*, *458*, *531*
Десинхронозы *90*
– классификация *90–96*
– определение *90*
Диабет несахарный (несахарное мочеизнурение) *523*, *530*
Диабет сахарный *182*, *191*, *231*, *326*, *328–330*, *332–334*, *399*, *402*, *426*, *437*, *442*, *444–463*, *469*, *471–472*, *474–477*, *496*, *500–501*, *512*, *518*, *527*, *530*, *533*, *558*, *566*
– врожденный *217*
– диагностика *461*
– классификация *445–446*
– определение *445*
– осложнения *456–461*, *497*
– пожилых *171*
– принципы терапии *462–463*
– *1*-го типа *446–450*, *463*
– *2*-го типа *332*, *446–447*, *449–451*, *453*, *463*, *483*, *502*
Диарея *116*, *412*, *434*, *466*, *511*, *514*, *562*
Дисбактериоз *402*, *412–413*, *454*
Дисгаммаглобулинемия *180*, *421*
Дисплазия *354*, *361–362*
Диспротеинемия *409*, *419*, *430*
Дистрофия *15*, *25–26*, *41*, *72*, *76*, *108*, *110*, *116*, *131–132*, *150*, *152–153*, *177*, *401*, *406*, *408*, *419*, *431*, *447*, *496*, *515*
Дыхание Куссмауля *444*, *457–458*

З

Заболевания *15*, *25–26*, *31*, *33*, *39*, *43–44*, *46*, *49*, *51–54*, *56–58*
– аллергические *78*, *109*, *129*, *231*, *403*
– аутоиммунные *11*, *109*, *129*, *194*, *277*
– врожденные *177*
– иммунодефицитные *180*
– инфекционные *42*, *68*, *71*, *78*, *85*, *110*, *129*, *132–133*, *172*, *182*, *312*, *403*, *412*, *456–457*, *512*
– кишечные *302*, *329*
– кожные *302*
– механизмы *59–61*, *181*
– мультифакторные *182*
– наследственные *175–177*, *180–184*, *191*, *376*, *416*, *418*, *426*, *436*
– неврологические *94*, *96*, *103*, *181*, *528*
– нейродегенеративные *190–191*
– нервные *177*
– онкологические *116*, *365*, *446*, *476*
– опухолевые *129*, *328*, *368*, *372*
– паразитарные *132–133*
– предопухолевые *360–362*
– прионные *134*
– протозойные *135*
– психические *172*, *177*, *528*
– семейные *177*, *178*, *193*, *470*
– сердечно-сосудистые *94*, *171*, *231*, *330*, *483*, *493*
– соматические *96*
– хронические *86*, *91*, *95*, *119*, *143*, *272*, *330*, *378*, *407*
Застой крови венозный *241*, *325*, *461*, *526*, *534–535*, *538*
Здоровье *35–36*, *37*, *38*, *45*, *59*, *69*, *173*
– определение *36*

И

ИБС (ишемическая болезнь сердца) *65*, *86*, *88*, *151*, *189*, *200*, *218*, *230*, *330*, *332*, *342*, *462*, *470–471*, *480*
Излучение ионизирующее *104*, *113–118*
Иммунодефициты *27*, *40*, *42*, *135*, *151*, *154*, *180*, *276*, *306*, *362*, *371*, *382–383*, *385*, *389*, *412*, *421*, *429*
– агаммаглобулинемия *180*
– атаксия-телеангиэктазия *180*
– дисгаммаглобулинемия *180*
– синдрома Чедиака–Хигаши *272*
– СПИД *135*
Ингибиторы *214*, *275*, *321–322*, *364*, *386*, *420*, *429*, *478*, *485*, *524*, *536*, *538*
– агрегации *320*
– активатора плазминогена *321*, *329*, *490*, *494*
– АПФ *538*, *540*
– биосинтеза белка *169*
– вирусной активности *68*
– дипептидилпептидазы-4 462
– карбоангидразы *566*
– коагуляции *320*
– пролиферации *276*
– протеаз *271*, *419–420*
– роста *319*, *364*
– трансляции *485*
– фибринолиза *490*
– циклооксигеназы *290*, *293*
– α-глюкозидазы *462*, *501*
Интегрин *265*, *270*, *272*, *370*
Интерлейкины
– ИЛ-1 262, *286*, *288*
– ИЛ-1b *374*
– ИЛ-6 262, *288*, *374*
– ИЛ-17 *262*
Интерфероны *67–69*, *290*, *310–311*, *315*, *398*, *512*
– α *68*, *310*, *320*, *447*
– β *68*
– γ *68*, *220*, *310–311*, *315*, *448*
Инфаркт *2*, *86*, *93*, *245–246*, *326*, *334*
– головного мозга *247*
– кишечника *560*
– легких *247*
– миокарда *38*, *44*, *171*, *222*, *230*, *246–247*, *331–332*, *457–459*, *470–471*, *493*, *501*
– печени *247*
Инфекционный процесс *42*, *108*
– виды *302*
– механизмы защиты *309–311*
– патогенез *311–314*
– периоды инфекционной болезни *313–314*
– понятие *301*
– этиология *302–303*
История патофизиологии *1–19*
Ишемия *41*, *86*, *108*, *208*, *210–211*, *238*, *243*, *244–246*, *248*, *253–254*, *325*, *332*, *340*, *344*, *472*, *557*
– головного мозга *127*
– миокарда (ИБС) *65*, *86*, *88*, *151*, *189*, *200*, *218*, *230*, *330*, *332*, *342*, *462*, *470–471*, *480*

К

Канцерогенез *355*, *364–365*, *374–375*, *377–384*, *386*
Каспазы *220*, *222*, *486*
Катаболизм *92*, *209*, *400–401*, *415*, *421*, *425*, *429*, *442*, *453*, *457*, *473*, *479*, *491*
Катастрофа митотическая *223–224*
Кахексия *108*, *118*, *160*, *295–297*, *315*, *399*, *407*, *422*, *443*, *512*
– раковая *344*, *359*, *364*, *372*, *374*, *387*, *389*
Кетоацидоз *406*, *417*, *436–437*, *450*, *452*, *475*, *559*, *561–563*
– диабетический *456–458*, *475*
Кетоновые тела *111*, *156*, *406*, *417*, *433*, *436–437*, *443*, *452*, *454–457*, *474–476*, *519*, *549*, *561–562*, *564*
Кислота *544*, *548–549*
– арахидоновая *203*, *206*, *260–261*, *283*, *488*
– аскорбиновая *204*, *506*, *511–512*, *517–518*
– аспарагиновая *158*
– ацетилсалициловая *286*, *293*
– ацетоуксусная *350*, *454–455*, *474–476*, *544*, *561*
– гиалуроновая *513*
– глиоксалевая *427*
– глутаминовая *185*, *342*, *414–416*, *423*, *475*, *506*, *511*
– гомогентизиновая *176–177*, *416*, *417*
– гуанидинуксусная *425*
– дегидроаскорбиновая *512*, *517*
– дезоксирибонуклеиновая (ДНК) *75*, *89*, *115*, *118–119*, *134*, *168*, *173*, *175*, *180*, *182*, *185*, *190–191*, *214*, *219*, *221–222*, *263*, *269*, *289*, *303*, *306*, *356*, *359–361*, *363*, *365–366*, *375*, *376–377*, *379–386*, *388*, *400*, *418*, *426*, *429*, *447*, *486*, *516*, *519*
– ксантуреновая *403*
– лизергиновая *156*
– липоевая *204*
– липотейхоевая *252*
– малеилацетоуксусная *417*
– метилмалоновая *506*
– молочная *126*, *152*, *208*, *213*, *254–255*, *310*, *347*, *434–435*, *458*, *544*, *560–561*
– мочевая *263*, *289*, *398*, *406–407*, *423*, *425–428*, *431*, *495*
– мураминовая *310*
– никотиновая *153*, *403*, *440*, *447*, *514*, *517*, *519*
– оксиантраниловая *403*
– оротовая *429*
– пантотеновая *515*, *519*
– пероксинитровая *325*
– пировиноградная *350*, *434*, *437*, *475*, *509*, *513*, *519*, *544*, *560*
– ретиноевая *505–506*, *508*

– рибонуклеиновая (РНК) *115*, *134*, *191*, *214*, *252*, *289*, *303*, *306*, *365*, *381–382*, *384*, *400*, *426*, *429*, *486*
– синильная *131*, *351*
– соляная *75*, *167*, *259*, *309*, *550*, *562*
– тетрагидрофолиевая *517*
– угольная *145*, *266*, *337*, *544–545*, *554–555*, *563*
– урсодезоксихолевая *500*
– фенилпировиноградная *177*
– фолиевая *154*, *415*, *417*, *505*, *507*, *513*, *516–517*
– фосфорная *544*
– хлористоводородная *544*, *566*
– хондроитинсерная *513*
– цитидиловая *429*
– щавелевая *131*
– α-кетоглутаровая *414*, *475*, *517*
– β-оксимасляная *350*, *454*, *544*, *561*
– γ-аминомасляная (ГАМК) *95*, *158*
– γ-оксикетоглутаровая *513*
Кислоты *104*, *175*, *550*
– желчные *207*, *466*, *469*, *496*, *510*
– жирные *115*, *152*, *159*, *203–207*, *209*, *212*, *260*, *266*, *296*, *310*, *351*, *398*, *405–406*, *415*, *419*, *434*, *442*, *465–466*, *468*, *470*, *474–477*, *489*, *491*, *500*, *510*, *514–515*, *519*, *561*
– крепкие *104*, *129*
– нелетучие *544*, *548*, *564*
– нуклеиновые *115*, *133–134*, *303*, *350*, *414*, *426*, *429*, *433*, *515*, *517*
– органические *549–550*, *553–554*, *559*, *567*
– разветвленные
– сиаловые *71*, *420*
– трикарбоновые *209*, *475*, *512*, *515*
Коллапс *231*, *245*, *291*, *342*, *349*, *457*, *531*, *562*
Коллатеральное кровообращение *244*, *248*, *261*
Кома *342*, *413*, *424*, *533*, *559*
– гиперосмолярная *457–458*, *463*
– гипогликемическая *443–444*, *456*
– диабетическая *446*, *453*, *456*
– кетоацидотическая *456–457*, *463*
– лактацидемическая *458*
– печеночная *475*
– уремическая *475*
Конституция человека *11*, *18*, *51*, *55*, *65*, *71–73*
– значение в патологии *169–170*
– классификация *170–173*
– определение *73*
– характеристика *170*
Кортикостероиды *5*, *77*, *465*, *474*, *512*
Кортикостерома *445*

Л

Лейкотриены *254–255*, *260–262*, *269*, *278–279*, *283*, *465*
Лизосомы *186*, *200–202*, *205*, *212–213*, *217–219*, *221–222*, *273*, *345*, *347*, *559*
Лизоцим *67–69*, *267*, *272–273*, *310*, *349*, *398*
Лимфоцит *8*, *68*, *115*, *117*, *154*, *260*, *262*, *269*, *272*, *276–280*, *284*, *286*, *294*, *315*, *327*, *349*, *386–387*, *448*, *496*
– B-лимфоцит *287–288*, *383*
– $CD4^+$ лимфоцит *306*, *384*
– $CD8^+$ лимфоцит *311*, *388*
– NK-лимфоцит *386–387*, *448*
– Т-киллер *262*
– Т-лимфоцит *287–288*, *310–311*, *349*, *384*, *386–388*, *448*
– Т-хелпер *262*, *272*, *311*
Липиды *124*, *145*, *150*, *179*, *183–184*, *201–216*, *228*, *232*, *259*, *272–273*, *278*, *308*, *327*, *331*, *333*, *369*, *398*, *406*, *414*, *433*, *437*, *440*, *459*, *466–480*, *483*, *487*, *490–491*, *496*, *500–502*, *505–506*, *511*, *516*, *519*
– нарушение переваривания и всасывания *465–466*
Липопротеины *419*, *466–469*, *471*, *479–480*, *491*
– высокой плотности (ЛПВП) *294*, *415*, *420*, *459*, *466–469*, *471–473*, *479–480*, *483*, *491–492*, *499*
– низкой плотности (ЛПНП) *200*, *330–331*, *455*, *459–460*, *466–470*, *472–473*, *479–480*, *491*, *494*
– очень низкой плотности (ЛПОНП) *406*, *415*, *455*, *459*, *466–474*, *480*, *491*
– пре-β- *467*
– промежуточной плотности (ЛППП) *467–470*, *479–480*
– хиломикроны *467*, *470*
– α- *467*, *469*
– β- *467*
Лихорадка *4*, *33*, *41*, *58*, *65*, *68*, *70*, *74*, *110*, *114*, *167*, *285–287*, *294*, *299*, *312–315*, *317*, *411*, *443*, *475*, *529–530*, *533*, *588*
– классификация *291*
– определение *289*
– стадии *290–291*
– температурные кривые *291–293*
– типы *292*

М

Мальабсорбция *135*, *411–414*, *421*
Мальдигестия *411–413*, *421*,
Медиаторы
– воспаления *107*, *201*, *237*, *239*, *252–254*, *258–265*, *269*, *271*, *278*, *280*, *282–283*, *312*, *326*, *32*, *416*, *422*, *535*
– ответа острой фазы (ООФ) *285–288*, *290*, *296–299*, *315–316*
Метастазирование *247*, *358*, *367*, *370–371*, *374*, *389*
Метастазы *172*, *221*, *359*, *361–362*, *370–371*, *373*
Микроангиопатия диабетическая *458–461*, *463*, *497*
Микрофиламенты *368*

Микроциркуляция *25*, *33*, *138*, *152*, *227*, *230–234*, *238–239*, *242*, *245*, *247–248*, *251*, *254*, *268*, *278*, *283*, *311–312*, *320*, *460*, *532*, *559*, *563*
Минералокортикоиды *524*, *529*
Митохондрии *75*, *168*, *190*, *194*, *200–201*, *208–212*, *214–217*, *219–220*, *303*, *335*, *346*, *369*, *394–395*, *415*, *429*, *486*, *500*
Моноаминоксидаза (МАО) *157*
Мутагены *118*, *120*, *165*, *175–176*, *214*, *378*, *380*, *418*
Мутации *29*, *71*, *115*, *173–176*, *178–180*, *182*, *184–188*, *190–194*, *222*, *356*, *360*, *363–366*, *375–377*, *379–380*, *384*, *386*, *389*, *447*, *450*, *472*, *487*, *494*

Н

Наркомания *43*, *96*, *130*, *132*, *138*, *143–144*, *155–163*
Наследственность *51*, *55*, *65*, *72*, *79*, *173*, *178–179*, *190*, *194*, *488*
– определение *173*
– роль *73*, *173–194*
Невесомость *29*, *88*, *92*, *101*, *104*, *126*, *127–129*, *140*, *523*
Некробиоз *219*, *245*
Некроз *106*, *139*, *201*, *224*, *242*, *245–246*, *253*, *262*, *264*, *266*, *282*, *286*, *289*, *298*, *306*, *315*, *321*, *327*, *351*, *356*, *359*, *372*, *374*, *380*, *388*, *402–403*, *409*, *448–449*, *473*, *480*, *496*
– коагуляционный (сухой) *219*
– колликвационный (влажный) *219*
– определение *219*
Непереносимость *105*
– злаков *411*
– лактозы *189*
– лизинуриеская белка *183*
Нефропатия *414*, *418*, *458*, *460–463*
– диабетическая *332*
– свинцовая *428*
Нозология *33*, *35–36*, *45*, *59*
Норадреналин *76*, *158*, *235*, *254*

О

Обезвоживание *231*, *404*, *458*, *523*, *528–533*, *540*
Общий саногенез *33*, *59–61*
Общая нозология *21–194*
Ожирение *95*, *118*, *125*, *130*, *137–138*, *170–171*, *190*, *326*, *334*, *340*, *357*, *402–403*, *409*, *415*, *426*, *450–452*, *462*, *469*, *471–472*, *476–480*, *483–484*, *487–492*, *494–496*, *499*, *501–502*
Оксид азота *237*, *262*
Онкогенез *383–384*
Онкогены *214*, *365*, *375–376*, *379–380*, *382–383*, *385*
Органеллы внутриклеточные *28*, *108*, *202*, *206*, *211–212*, *214–215*, *217–218*, *220–222*, *273*, *303*, *346*, *350*
Опухоли *38*, *42*, *44*, *54*, *74*, *76*, *91*, *106*, *118*, *123*, *167*, *172*, *222–223*, *247*, *264*, *315*, *328*, *395–396*, *399*, *416*, *420*, *422*, *428*, *443*, *445*, *477*, *512*, *523*
– атипизм *362–371*
– влияние на организм *372–374*
– классификация *357–360*
– определение *355*
– принципы лечения *286–389*
– прогрессия *365–367*
Ответ острой фазы (ООФ) *263–264*, *285*, *295*
– белки острой фазы *294–295*
– биологические эффекты ООФ
– определение *285*
– роль цитокинов *269*, *271–272*, *283*
Отек *534–541*
– виды *534–538*
Отравление *8*, *129*, *140*, *343*, *413*, *416*, *442*
– водное *130*, *533*
– острое *44*, *57*, *145*, *152*, *161–162*
– хроническое *130*, *168*

П

Паранекроз *218*,
Парапротеинемия *419*, *421–423*, *430*
Патогенез
– общий *56–59*
– основное звено *57–58*
– порочный круг *58*
– роль причинно-следственных связей
Патогенетические факторы *478*
Патофизиология
– история *1–19*
– методы *25–31*
– предмет *23–25*
Пентозы *433*
Пентозофосфаты *437*
Пептидные гормоны *400*
Пептиды *158*, *236*, *259*, *263*, *269*, *315*, *321*, *401*, *406–407*, *411*, *425*, *439*, *451*, *462*, *486*, *501*, *524*, *526*
– антимикробные *253*, *274*
–– дефензины *253*
–– кателицидин *253*
– атриопептид *236*
– интерлейкин-1 (ИЛ-1) *262*
– интерлейкин-6 (ИЛ-6) 262, *490*
– интерлейкин-17 (ИЛ-17) *262*
– кинины *263*
– короткие *411*, *413*
– лептин *490*
– натрийуретические *524–526*
– нейропептиды *158*, *236*, *255*, *259*, *401*, *405*, *443*, *478–479*
– неопиоидные *158*
–– вещество Р *158*, *255*
– оментин *490*
– опиоидные *158*, *278*

–– эндорфины *158*
–– энкефалины *158*
– плазменные *260*
– синтезированные *260*
– хемокины *269*
Перегревание *74*, *90*, *104*, *109–111*, *113*, *139*, *166*, *293*
– зуба *29*
Перегрузка *140*
– антигенная *71*
– гемодинамическая *326*
– информационная *157*
– лимфооттока *535–537*
– отрицательная продольная *127*
– сердца *532*, *557*
– ударная *127*
– ферментных систем *496*
– физическая *94*, *104*, *126–127*
– цитозольная кальцием *221*
– эмоциональная *94*
Пирогены *290*, *293*
– экзогенные (первичные) *312*
– эндогенные (вторичные) *288–289*, *291*, *293*, *299*, *312*
Повреждение клетки *199–225*
– исходы *218–224*
– классификация *199–201*
– механизмы *201–214*
Подагра *54*, *65*, *170*, *426–428*, *495*
Полипептидные гормоны *490*
– резистин *490*
Полипептиды *110*, *115*, *175–176*, *185*, *190*, *193*, *216*, *262*, *266*, *439–440*
Порочный круг *57–58*, *61*, *148–149*, *213*, *461*, *537–539*
Предболезнь *39–40*, *43–44*, *46*, *59*, *146*
Предрак *44*, *360–362*
Пролиферация *71*, *77*, *214*, *217*, *242*, *251*, *253*, *262*, *271–272*, *274–276*, *280*, *283*, *285*, *287–288*, *297*, *310*, *313*, *319*, *321*, *326–327*, *329*, *331*, *355–357*, *366*, *371*, *375–379*, *383–384*, *387*, *409*, *441*, *460*, *462*, *473*, *496*, *501*
– определение *274*
Протоонкогены *118*, *214*, *360*, *375–376*, *382*, *486*

Р

Рак *65*, *119*, *189* 357–*358*, *360–362*, *366*, *369–370*, *372–374*, *377–389*, *403*
Расстройства микроциркуляции *238–247*
– артериальная гиперемия *238–241*
– венозная гиперемия *241–242*
– ишемия *244–246*
– стаз *242–244*
– тромбоз *246*
– эмболия *246–247*
Растяжение *54*, *105–106*, *199*, *202*, *212*, *237*, *253–254*, *268*, *320*, *526*
Рахит *119*, *132*, *185*, *510*, *518*
Реактивность *11*, *18*, *38*, *55*, *63–64*, *70–79*, *104–105*, *112–113*, *129–130*, *139*, *154*, *167*, *236*, *276*, *330*, *337*, *349*, *371*, *385*, *402*, *407–408*, *483*
– биологическая *64–65*
– групповая *65–66*
– дыхательных путей *493*
– индивидуальная *66–67*
– неспецифическая *67–68*
– определяющие факторы
– патологическая *67*
– специфическая *68–69*
– физиологическая *67*
Регенерация *8*, *28*, *45*, *74*, *167*, *276*, *287*, *355–356*, *383–384*, *399*, *409*, *508*, *516*, *519*, *550*
Резистентность *70–78*
– активная *71*
– естественная *70–71*
– механизмы *76–78*
– неспецифическая *72*
– определение *70*
– пассивная *71*
– приобретенная *71*
– специфическая *72*
Рефлекс *17*, *44*, *126*, *128*, *462*
– аксон- *236*, *239–240*, *254–255*
– защитный *45*
– осморегулирующий *524*, *533*
– патологический *41*
– рвотный *128*, *145*
Рецидивы *44*, *57*, *161–162*, *359*, *369*
Рибосомы *191*, *200*, *214*, *216–217*

С

Саногенез общий *33*, *59–61*
– механизмы *59–61*
– определение *59*
Симптом
– Бабинского *41*
– барабанных палочек *373*
– белого пятна *557*
– Никольского *497*
– Россолимо *41*
– Труссо *373*
– Харвата *497*
Синдром
– абстинентный *95*, *130*, *132*, *143*, *147–151*, *155*, *160–163*
– алкогольный плода *152*
– анорексии-кахексии *372*
– астено-вегетативный *118*
– Блума *361*, *385*
– болевой *497*
– Брутона *421*

– водной интоксикации *533*
– Вольфрама *447*
– гемолитико-уремический *372*
– геморрагический *151*
– гепаторенальный *425*
– гиперосмоляльный *533*, *551*, *558*
– гипоосмоляльный *533*, *551*, *563*, *565*
– Дауна *188*, *193*, *446–447*
– демпинг- *443*
– диабетической стопы *458*
– диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-) *14*, *154*, *295*, *372*, *458*, *531*
– длительного раздавливания (краш-) *105*, *107*, *124*
– Итона–Ламберта *372*, *374*
– Иценко–Кушинга *360*, *373*, *446–447*, *474*, *566*
– карциноидный *416*
– кишечной аутоинтоксикации *412*
– Клайнфельтера *187*, *193*, *446–447*
– Конна *360*, *534*
– короткой кишки *510*
– корсаковский *151*
– Лайела *422*
– Лаурела–Эриксона *419*
– Леша–Нихана *185*
– Ли–Фраумени *361*
– Линча *366*
– ломкой Х-хромосомы (Мартина–Белл) *190*
– Лоренса–Муна–Бидля *447*
– мальабсорбции *411–413*, *421*
– мальдигестии *411*, *413*, *421*
– метаболический (Х, Ривена) *272*, *374*, *465*, *480*, *483–502*
– миопатический *151*
– молочно-щелочной *565*
– наркотический *159*
– неадекватной секреции АДГ (Пархона) *373*, *523*
– невоидной базальноклеточной карциномы *361*
– нефротический *153*, *373*, *399*, *420*, *422*, *471*, *536–537*
– общий адаптационный *296*
– отечный *533–534*, *540*
– Папийона–Лефевра *498*
– паранеопластический *355*, *372–374*
– Патау *187*, *193*
– повышенной вязкости крови *372*
– полиорганной недостаточности *211*
– полисомии Х *187*, *193*
– Прадера–Вилли *190*, *447*
– психической зависимости *161*
– Рабсона–Менденхолла *447*
– распада опухоли *372*
– респираторный дистресс- *341*, *555*
– сладж- *231*
– смены часового пояса (джетлаг) *91*
– токсического шока *306*
– трисомии Х *187*, *193*
– тромбогеморрагический *231*, *294*, *417*
– Фанкони *385*, *414*
– Чедиака–Хигаши *272*
– Шершевского–Тернера *187*, *193*, *446–447*
– Элерса–Данлоса *182*, *419*
– MELAS *191*
Система
– ренин-ангиотензин-альдестероновая *323*, *326*, *523–525*
Солнечный удар *120*,
Стаз *242–244*
– виды *242*-243
– исходы *243–244*
– определение *242*
Старение *11*, *75*, *167*, *169*, *190*, *192*, *194*, *276*, *381*, *521*
– механизмы *168–169*
– определение *167*

Т

Температурные кривые *292*
Тепловой удар *108*, *111*
Типовые патологические процессы *25*, *33*, *41*, *199–568*
Токсикомания *130*, *132*, *143*, *155–156*, *162–163*
Трансаминирование *421*, *516*
Тромбоз *154*, *238*, *242*, *246*, *248*, *257*, *295*, *298*, *316*, *327*, *373–374*, *388*, *458*
– определение *246*

У

Ультрафиолетовое
– излучение (УФ) *118*
– облучение (УФО) *380*, *418*
Ультрафиолетовые лучи *218*, *380*, *509*
Ушиб *105–106*, *199*

Ф

Фагоцитоз *10*, *41*, *71*, *74*, *76*, *207*, *220*, *251–252*, *264*, *272–275*, *279*, *281–282*, *286–287*, *294*, *309–312*, *315–316*, *409*, *512*, *514*
Факторы
– барометрические *123–126*
– болезнетворные внешние *103–140*
– болезнетворные внутренние *165–194*
– космические *126–129*
– механические *105–108*
– некроза опухоли *262*, *286*
– термические *108–111*
– фон Виллебранда *321–323*, *333*, *419*, *494*
– химические *129–132*
– электрические *111–113*

Фенилкетонурия *130*, *177*, *181–182*, *184–185*, *191*, *414*, *416*
Феномен
– «метаболической памяти» *462*
– нарушений реологических свойств крови *230*
– обратного действия последствия углекислоты *4*
– сладж- *247*, *257–258*
– «no-reflow» *210*
Фруктозамины *460*
Фруктозурия *217*
Фосфолипиды *206*, *230*, *261*, *316*, *466–467*
Фосфофруктоза *208*

Х

Холестерол *119–120*
Хорея Гентингтона *177*, *184*,447
Хромосомы *175–176*, *178*, *180*, *186–188*, *190*, *214*, *224*, *368*, *381*, *384*, *426*, *448*

Ц

Цикл
– клеточный *224*, *356*, *366*, *384*
– костного ремоделирования *84*, *92*, *95*
– Кребса *406*, *415*, *424*, *434*, *454*, *475*, *513*
– менструальный *83*, *87*, *98*
– митотический *377*
– мочевины (орнитиновый, цитруллиновый) *400*, *423*, *425*, *429*
– пентозофосфатный *406*, *438*
– сердечный *237*
– «сон–бодрствование» *90*, *92*, *100*
– трикарбоновых кислот *209*, *475*, *512*, *515*
Циркадные ритмы *83*, *86–88*, *90–93*, *95*, *99*, *159*, *291*
Цитокины *108*, *154*, *253*, *262*, *269*, *271*, *274–277*, *283*, *285*, *289*, *306*, *325*, *328*, *330*, *374*
– интерлейкины *222*, *260*, *265*, *269*, *272*, *279*, *286*, *320*, *324*
– интерфероны *265*
– клеточные *316*
– лейкотриены *254*, *255*, *260–261*, *269*, *278–279*, *283*, *465*
– лейкоцитарные *312*
– лимфокины *286*
– монокины *286*
Цитостатики *214*, *474*

Ш

Шок *5*, *14*, *41*, *78*, *231*, *311*, *342*, *458*, *531*, *560*
– анафилактический *518*
– гиповолемический *68*, *106*, *530*
– инфекционно-токсический *117*
– ишемический *211*
– кардиогенный *560*
– ожоговый *109–110*
– септический *297*, *306*, *314*, *316*
– травматический *68*, *106*, *395*
– эндотоксический *297*

Э

Эволюция *30*, *73*, *93*, *173*, *189*, *214*, *251*, *283*, *301*, *317*
Экссудация *217*, *253*, *256–257*, *264*, *282–283*
– виды *267–268*
– механизм *264–267*
– определение *264*
Эмболия *17*, *124–126*, *238*, *246–248*, *371*
– газовая *124*, *126*
– инородными телами
– микробная *247*
– определение *246*
– паразитарная *247*
– тканевая *371*, *247*
– экзогенная *247*
– эндогенная *247*
Эмиграция лейкоцитов *67*, *69*, *252*, *260*, *264*, *268–272*, *283*
Эндорфины *157–158*, *287*
Эндотелин *237*, *254*, *321–322*, *325*, *327*, *329–331*, *334*, *459*, *526*
Энкефалины *157–158*
Эпинефрин *416*
Этиологический (причинный) фактор *40–41*, *51*, *53*, *55*, *57*, *61*, *134*, *174*, *180*, *182*, *246*, *375*, *389*, *445–446*, *474*, *484*

Учебное издание

Патофизиология

(общая и клиническая патофизиология)

в двух томах

Том I

Учебник для студентов учреждений высшего медицинского образования

Под редакцией члена-корреспондента РАН, профессора ***Г.В. Порядина***

Ответственный редактор *Ю.И. Бухтиярова*
Главный редактор *А.С. Петров*
Художник *Людмила Бабина*

Оригинал-макет подготовлен ООО «Медицинское информационное агентство»

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 77.99.60.953.Д.000945.01.10 от 21.01.2010 г.

Подписано в печать 25.10.2021. Формат 70×100/16.
Бумага мелованная. Печать офсетная.
Объем 37,25 печ. л. Тираж 2000 экз. Заказ №

ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»
108811, Москва, п. Мосрентген, Киевское ш., 21-й км, д. 3, стр. 1
Тел./факс: (499) 245-45-55
E-mail: miapubl@mail.ru http://www.medagency.ru
Интернет-магазин: www.MedBook.ru

Книга почтой в Украине: а/я 4539, г. Винница, 21037
E-mail: medkniga@list.ru
Телефоны: +380688347389, 8 (0432) 660510

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного электронного оригинал-макета
в типографии филиала АО «ТАТМЕДИА» ПИК «Идел-Пресс».
420066, г. Казань, ул. Декабристов, 2

ISBN 978-5-9986-0475-1