

# **ЧАСТНАЯ ПАТОЛОГИЯ**

**Курс лекций**

Минск БГМУ 2014

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

# ЧАСТНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Курс лекций



Минск БГМУ 2014

УДК 616.1/9 (075.8)  
ББК 52.5 я73  
Ч-25

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве  
учебно-методического пособия 28.05.2014, протокол № 9

**А в т о р ы:** д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН Беларуси, зав. каф. патологической физиологии Ф. И. Висмонт, канд. мед. наук, доц. Н. А. Степанова, канд. мед. наук, доц. Э. Н. Кучук, канд. мед. наук, доц. А. В. Чантурия, канд. мед. наук, доц. О. Г. Шуст, канд. мед. наук, доц. А. Н. Глебов, д-р мед. наук, проф. Е. В. Леонова, канд. мед. наук, ст. преп. Л. С. Лемешонок

**Ре ц е н з е н т ы:** д-р мед. наук, проф. каф. патанатомии М. К. Недзьведзь; д-р мед. наук, проф. каф. нормальной физиологии, чл.-корр. НАН Беларуси Л. М. Лобанок

**Частная патология :** курс лекций / Ф. И. Висмонт [и др.]. – Минск : БГМУ, Ч-25 2014. – 308 с.

ISBN 978-985-567-073-6.

Приведены сведения общей этиологии и патогенезе наиболее часто встречающихся типовых форм патологии органов и систем с учетом достижений теоретической и практической медицины. Большое внимание уделено наиболее распространенным болезням и синдромам, принципам их терапии. Материал изложен в соответствии с типовой учебной программой по дисциплине.

Предназначен для студентов фармацевтического факультета.

УДК 616.1/9 (075.8)  
ББК 52.5 я73

ISBN 978-985-567-073-6

© УО «Белорусский государственный  
медицинский университет», 2014

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Патология является фундаментальной интегративной наукой и комплексной медицинской учебной дисциплиной в высшей медицинской школе о жизнедеятельности больного организма, объединяющей вопросы, связанные с нарушением функции всех органов и систем организма. В последние десятилетия в связи с накоплением экспериментальных и клинических данных, успехами молекулярной и клеточной биологии, открытием новых закономерностей жизнедеятельности организма в норме и при патологии, глубинные знания основ патологии все больше и больше становятся востребованными в клинике. В тоже время без грамотного патогенетического анализа клинической картины болезни невозможно определение способов диагностики и эффективной терапии заболеваний. В связи с этим, с учетом новейших достижений биологии и медицины, но еще не получивших широкого осязания в учебной литературе по патологии, уравновешенных фундаментальными знаниями, отражающими классические представления мировой науки, и предлагается данный учебный материал.

Настоящий курс лекций написан в соответствии с современной типовой учебной программой по патологии и предназначен для студентов по специальности 1-79 01 08 «Фармация». Он подготовлен сотрудниками кафедры патологической физиологии БГМУ и представляет собой лекционный материал по ключевым вопросам частной патологии. Речь идет, прежде всего, о закономерностях возникновения, развития и исхода типовых форм патологии органов и систем. Приведены современные представления об этиологии и патогенезе наиболее распространенных болезней и синдромов, принципах их терапии.

Авторы надеются, что широкое использование материалов лекций при самостоятельной работе студентов, при подготовке к лабораторным занятиям будет способствовать более глубокому пониманию современных подходов к диагностике и лечению болезней человека. Вместе с тем авторский коллектив отдает себе отчет и в том, что в такой большой работе не избежать недостатков и с благодарностью примут все полезные советы и предложения, которые возникнут при работе с лекциями.

*Заведующий кафедрой патологической физиологии БГМУ,  
профессор, член-корреспондент НАН Беларуси  
Ф. И. Висмонт*

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А — адреналин  
АГ — артериальная гиперемия  
АД — артериальное давление  
АДГ — антидиуретический гормон (вазопрессин)  
АКТГ — адренкортикотропный гормон (адренкортикотропин)  
АЛТ — аланин-аминотрансфераза  
АМФ, АДФ, АТФ — аденозинмоно-, ди-, трифосфат  
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент  
АРП — анионная разность плазмы  
АСТ — аспартат-аминотрансфераза  
АФК — активная форма кислорода  
АХ — ацетилхолин  
БАФ (ФАВ) — биологически (физиологически) активное вещество  
БКН — белко-калорийная недостаточность  
БОЛ — бифенотипические острые лейкозы  
БТШ — белки теплового шока  
ВГ — венозная гиперемия  
ВНД — высшая нервная деятельность  
ВНС — вегетативная нервная система  
ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения  
ВП — вазопрессин  
ВПП — вентиляционной-перфузионный показатель  
ВПр — врожденные пороки развития  
ГБ — гипертоническая болезнь  
ГГНС — гипоталамо-гипофизарнонадпочечниковая система  
ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа  
ГИ — гиперинсулинемия  
ГК — глюкокортикоиды  
ГКГС — главный комплекс гистосовместимости  
Гл-6 — глюкозо-6-фосфат  
Гл-6 — ФДГ-6-фосфат дегидрогеназа  
ГМФ — гуанозинмонофосфат  
ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа  
ГНТ — гиперчувствительность немедленного типа  
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер  
ДА — дофамин  
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание (крови)  
ДН — дыхательная недостаточность  
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота  
ДСЛ — диффузионная способность легких  
ЕК — естественные киллеры  
ЖЕЛ — жизненная емкость легких  
ЖК — жирные кислоты  
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИБ — инфекционная болезнь  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
ИВЛ — искусственная вентиляция легких  
ИД — иммунодефицит  
ИЗСД — инсулинзависимый сахарный диабет  
ИИ — ионизирующее излучение  
ИЛ — интерлейкин(ы)  
ИНСД — инсулиннезависимый сахарный диабет  
ИП — инфекционный процесс  
ИР — инсулинорезистентность  
ИФ — интерферон  
ИЯС — индекс ядерного сдвига  
КА — катехоламины  
КДО — конечный диастолический объем  
КЛ — кортиколиберин  
КТ — кетоновые тела  
КФК — креатининфосфокиназа  
КЩР (КОС) — кислотно-щелочное равновесие (кислотно-основное состояние)  
ЛБЛ — лимфобластная лимфома  
ЛГ — лютеинизирующий гормон (лютропин)  
ЛП — липопротеины  
ЛПВП — липопротеины высокой плотности  
ЛПНП — липопротеины низкой плотности  
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности  
ЛПС — липополисахарид  
ЛТ — лейкотриены  
ЛТГ — лютеотропный гормон (пролактин)  
МВЛ — максимальная вентиляция легких  
МДС — миелодиспластический синдром  
МКБ-10 — Международная классификация болезней, 10-й пересмотр  
МОД — минутный объем дыхания  
МОК — минутный объем кровообращения  
МП — мембранный потенциал  
МПН — миелопролиферативные неоплазмы  
МРС-А — медленно реагирующая субстанция анафилаксии  
МС — метаболический синдром  
МСГ — меланостимулирующий гормон  
НА — норадреналин  
НС — нервная система  
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства  
ОДН — острая дыхательная недостаточность  
ОЕЛ — общая емкость легких  
ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз  
ООЛ — остаточный объем легких  
ООФ — ответ острой фазы

ОПН — острая почечная недостаточность  
ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов  
ОРЗ — острое респираторное заболевание  
ОХ — общий холестерин  
ОЦК — объем циркулирующей крови  
ПВ — протромбиновое время  
ПГ — простагландин  
ПД — потенциал действия  
ПНФ — предсердный натрийуретический фактор  
ПОЛ — перекисное окисление липидов  
ПП — потенциал покоя  
ПСНС — парасимпатическая нервная система (парасимпатический отдел НС)  
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
РДСВ — респираторный дистресс-синдром  
РНК — рибонуклеиновая кислота  
СД — сахарный диабет  
СЖК — свободные жирные кислоты  
СКФ — скорость клубочковой фильтрации  
СЛ — соматолиберин  
СН — сердечная недостаточность  
СНС — симпатическая нервная система (симпатический отдел ВНС)  
СОД — супероксиддисмутаза  
СОЭ — скорость оседания эритроцитов  
ССС — сердечно-сосудистая система  
СС — соматостатин  
СТГ — соматотропный гормон (соматотропин)  
ТГ — триглицериды  
Т<sub>3</sub> — трийодтиронин  
Т<sub>4</sub> — тетраiodтиронин (тироксин)  
ТК — титрационная кислотность  
ТЛ — тиролиберин  
ТТГ — тиреотропный гормон (тиреотропин)  
УОК — ударный объем крови  
УОС — ударный объем сердца  
ФАТ — фактор активации тромбоцитов  
ФВ — фактор Виллебранда  
Фв — фракция выброса  
ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких  
ФЛ — фосфолипиды  
ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухолей  $\alpha$   
ФОЕЛ — функциональная остаточная емкость легких  
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон (фоллитропин)  
Х — холестерин (свободный)  
ХЛЛ — хронический лимфобластный лейкоз  
ХМ — хиломикроны

ХМЛ — хронический миелобластный лейкоз  
ХПН — хроническая почечная недостаточность  
ХС — холестерин  
ХЭ — холинэстераза  
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат  
ЧД — частота дыхания  
ЧСС — частота сердечных сокращений  
ЧТВ — частичное тромбопластиновое время  
ЭКГ — электрокардиография, электрокардиограмма  
ЭЭГ — электроэнцефалограмма  
ЦВД — центральное венозное давление  
ЦНС — центральная нервная система  
ЦП — цветной показатель  
Ca<sup>2+</sup> — катион(ы) кальция; ионизированный (свободный) кальций  
CD — кластер дифференцировки  
Cl<sup>-</sup> — анион(ы) хлора  
CO — монооксид углерода (угарный газ)  
H<sup>+</sup> — протон(ы) водорода  
[H<sup>+</sup>] — концентрация протонов водорода  
Hb — гемоглобин  
HbCO<sub>2</sub> — карбгемоглобин  
HbO<sub>2</sub> — оксигемоглобин  
HLA — номенклатура человеческих лейкоцитарных антигенов  
Ht (HCT) — гематокрит  
Ig — иммуноглобулин(ы)  
K<sup>+</sup> — катион(ы) калия  
[K<sup>+</sup>] — концентрация катионов калия  
MetHb — метгемоглобин  
MCH — mean corpuscular hemoglobin — среднее содержание гемоглобина в эритроците  
MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration — средняя концентрация гемоглобина в эритроците  
MCV — mean corpuscular volume — средний объем эритроцита  
Mg<sup>2+</sup> — катион(ы) магния  
Na<sup>+</sup> — катион(ы) натрия  
[Na<sup>+</sup>] — концентрация катионов натрия  
NO — монооксид азота  
paCO<sub>2</sub> — парциальное напряжение двуокиси углерода в артериальной крови  
paO<sub>2</sub> — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови  
pCO<sub>2</sub> — парциальное давление двуокиси углерода  
pO<sub>2</sub> — парциальное давление кислорода  
pvCO<sub>2</sub> — парциальное напряжение двуокиси углерода в венозной крови  
pvO<sub>2</sub> — парциальное напряжение кислорода в венозной крови  
RBC — red blood cells — эритроциты  
WBC — white blood cells — лейкоциты



# РАЗДЕЛ 1 ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

## 1.1. ВВЕДЕНИЕ

Представление о крови как о системе было создано Г. Ф. Лангом в 1939 г. В эту систему были включены четыре компонента: а) периферическая кровь, циркулирующая по сосудам; б) органы кроветворения; в) органы кроверазрушения; г) регулирующий нейрогуморальный аппарат.

Кровь представляет собой одну из важнейших систем жизнеобеспечения организма, обладающую рядом особенностей. Высокая митотическая активность гемопоэтической ткани обуславливает ее повышенную чувствительность к действию повреждающих факторов, а гиперэкспрессия генетического аппарата, регулирующего размножение, дифференцировку и интенсивность метаболизма в кроветворных клетках, создает предпосылки как для геномных, так и эпигеномных нарушений, лежащих в основе целого ряда заболеваний системы крови.

Своеобразие системы крови состоит и в том, что патологические изменения в ней возникают вследствие нарушения функций не только отдельных ее компонентов, но и других органов и систем организма в целом. Таким образом, расстройства системы крови могут быть *первичными* (развиваются в результате прямого повреждения различных звеньев самой системы крови) и *вторичными* (возникают при заболеваниях и патологических процессах других систем и органов организма). Любое заболевание, патологический процесс, а также ряд физиологических сдвигов могут в той или иной степени отразиться на количественных и качественных особенностях состава циркулирующей крови. Этим и определяется огромное значение изучения крови (как «кровенного зеркала организма») и раскрытия закономерностей ее изменений при различных заболеваниях.

Основные типовые формы патологии системы крови включают такие расстройства как:

- патология системы эритронов;
- патология системы лейконов;
- патология системы тромбоцитов;
- патология системы гемостаза.
- нарушения общего объема крови и соотношения форменных элементов и плазмы крови.

## 1.2. ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ЭРИТРОНА

Изменения эритроцитов могут быть количественными (уменьшение, увеличение числа) и качественными (изменение величины, формы, окраски, появление включений).

### 1.2.1. КАЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ

Различают регенеративные формы эритроцитов, появление которых в периферической крови свидетельствует о хорошей или повышенной кроветворной

функции костного мозга, и дегенеративные, являющиеся показателем извращенного, нарушенного кроветворения.

*Регенеративные формы эритроцитов* появляются в периферической крови после острой кровопотери, при остром гемолитическом кризе, наследственных и приобретенных гемолитических анемиях, успешном лечении целого ряда анемий. Об усилении процессов регенерации костного мозга и стимуляции эритропоэза свидетельствуют:

– *увеличение содержания юных эритроцитов* — ретикулоцитов — ретикулоцитоз. Базофильная *substantia reticulofilamentosa* ретикулоцитов обнаруживается только при суправитальной (прижизненной) окраске эритроцитов, что позволяет рассчитать определенный процент ретикулоцитов от общего числа эритроцитов (норма — 0,2–1,5 %);

– *наличие полихроматофилов* (это ретикулоциты в фиксированных и окрашенных по Романовскому–Гимзе мазках крови) — полихроматофилия (полихромазия);

– появление ядерных предшественников эритроцитов — полихроматофильных и оксифильных нормоцитов (нормобластов). При гемолитических анемиях с синдромом усиленного гемопоэза возможно появление и базофильных нормобластов.

Количество ретикулоцитов периферической крови является важным показателем функционального состояния костномозгового эритропоэза, регенераторных возможностей эритрона, поскольку повышенное поступление ретикулоцитов из костного мозга обычно сочетается с усилением физиологической регенерации эритроцитов. Однако иногда периферический ретикулоцитоз является не признаком повышенного эритропоэза, а результатом раздражения костного мозга, например, раковыми метастазами, что не исключает его гипопластического состояния. Оценивая периферический ретикулоцитоз, следует иметь в виду, что он имеет положительное значение лишь тогда, когда он преходящ и предшествует повышению количества эритроцитов. Ретикулоцитоз, который держится длительно и не сопровождается повышением количества эритроцитов, не исключает гипопластическое состояние костного мозга. Дегенеративные формы эритроцитов приведены в табл. 1.

Таблица 1

Дегенеративные формы эритроцитов

Название и описание клетки	Имеют место при анемиях и других нарушениях
1. Изменение размеров — анизоцитоз	
Микроцит. <i>MCV</i> ↓. Гипохромия	При железодефицитных анемиях и талассемии
Макроцит (круглой или овальной формы). <i>MCV</i> ↑. Бледный участок в центре выражен слабо	При мегалобластических анемиях, при алкогольных поражениях печени, после спленэктомии
Клетки мегалобластического типа кроветворения: мегалобласты, мегалоциты. <i>MCV</i> ↑ (диаметр 12–15 мкм), нередко неправильной формы, интенсивно окрашены, <i>MCH</i> мегалоцитов ↑	При мегалобластических анемиях
Анизоцитоз обнаруживается практически при всех видах анемий, степень его выраженности соответствует тяжести анемии	

Название и описание клетки	Имеют место при анемиях и других нарушениях
2. Изменения формы — пойкилоцитоз (часто сочетается с анизоцитозом)	
Пойкилоциты. Эритроциты причудливой формы — вытянутые, грушевидные, сферические и др.	При мегалобластных, железодефицитных анемиях, талассемии, ожоговой болезни и др.
Сфероцит, может быть микро-, нормо-, макроцитарным. Бледная область в центре отсутствует. Чаще микроцит с повышением <i>MCHC</i> и уменьшением <i>MCV</i>	При наследственном сфероцитозе и других гемолитических анемиях
Эхиноцит — зубчатая клетка, напоминающая по форме морского ежа	При уремии, раке желудка, пептической язве, осложненной кровотечением, трансфузии крови, содержащей старые эритроциты, иногда — артефакт
Акантоцит — листоподобная, шпорообразная клетка. Имеет выпячивания различной величины, располагающиеся на поверхности клетки на разных расстояниях друг от друга	При алкогольном поражении печени, гипоспении
Дегмацит («надкусанная» клетка). Эритроцит выглядит так, будто его надкусили	При дефиците Г-6-ФДГ; нестабильности гемоглобина, при удалении телец Гейнца с частью мембраны и гемоглобина («выкусывании» макрофагами)
Шистоцит (каскаобразная клетка, фрагментированная клетка)	При гемолитических анемиях любой этиологии с внутрисосудистым гемолизом
Дрепаноцит — серповидная клетка	При серповидноклеточной анемии
Овалоцит (эллиптоцит). Эритроцит овальной или удлинённой формы. Бледность в центре не видна. Аномалии гемоглобина или мембраны приводят к изменению формы клетки	При наследственном эллиптоцитозе (овалоцитозе), талассемии, мегалобластической анемии, дефиците железа.
Кодоцит (тороцит) — мишеневидный эритроцит, колоколоподобная клетка. Если смотреть на клетку сбоку, то она похожа на две соединённые мексиканские шляпы	При талассемии, дефиците железа, после спленэктомии, болезнях печени. Осмотическая резистентность клеток повышена, что обусловлено утолщением мембраны
Стоматоцит (ротообразная клетка) — чашеобразный эритроцит	При наследственных стоматоцитозе, и сфероцитозе, алкоголизме, патологии печени, при действии лекарственных препаратов
Дакриоцит (слёзоподобная клетка, напоминает каплю или головастика)	При миелофиброзе, талассемии, анемии при миелофтизе, миелоидной метаплазии
Пузырчатая клетка. Выглядит так, будто на ее поверхности имеется пузырек или волдырь	При иммунной гемолитической анемии
3. Внутриклеточные включения в эритроциты	
Тельца Жолли (Хауэлла–Жолли). Остаток ядра в виде 1–2–3 базофильных глыбок	При отсутствии селезёнки, интенсивном гемолизе, мегалобластической анемии, свинцовой интоксикации; результат нарушения инволюции ядра
Кольца Кабо (Кэбота). Остаток ядерной оболочки в виде кольца, восьмерки, образуются из митотических нитей или ядерной мембраны	При мегалобластной, гемолитических анемиях, свинцовой интоксикации; результат нарушения инволюции ядра

Название и описание клетки	Имеют место при анемиях и других нарушениях
Базофильная зернистость (пунктация). Рассеянные гранулы синего цвета, выявляемые при окраске по Романовскому–Гимзе	При свинцовой и других интоксикациях, сидеробластных и мегалобластных анемиях, талассемии; остатки базофильной субстанции цитоплазмы — результат нарушения ее инволюции
Тельца Гейнца. Синие округлые, единичные или множественные включения, образованные из денатурированного гемоглобина. Выявляются при суправитальной окраске кристал-виолет-ацетил-фенил гидразином	При недостаточности Г-6-ФДГ эритроцита, действии гемолитических ядов
Тельца Паппенгеймера (сидерозные гранулы) — темно-синие гранулы трехатомного железа. Содержащие их эритроциты — сидероциты. Увеличение сидерозных гранул — признак переполнения организма железом или неспособности его утилизировать	Увеличение при сидеробластной, гемолитической анемиях, гиперспленизме; отсутствие при железодефицитных анемиях
4. Изменения окраски	
Гипохромия — бледно окрашенные в виде кольца эритроциты (анулоциты). $MCH \downarrow$ . Часто сочетается с микроцитозом	Показатель дефицита железа в организме или его неусвоения эритроцитами при нарушении синтеза гема. При всех железодефицитных и железонасыщенных (сидеробластных, сидероахрестических) анемиях
Гиперхромия — интенсивно окрашенные эритроциты. Увеличение $MCH$ зависит от увеличения $MCV$ , но не от повышенного насыщения эритроцитов гемоглобином. Сочетается с макро-мегалоцитозом	При мегалобластных и макроцитарных анемиях

Эритроциты распределяются по диаметру в виде так называемой кривой Прайс–Джонса (рис. 1). Современные гемоанализаторы дают эритроцитарную гистограмму, основание которой составляет объем эритроцитов в фемтолитрах ( $10^{-15}$ /л). Медиана кривой приходится на 80–100 фл. При микроцитарных (средний объем эритроцита  $< 80$  фл) и макроцитарных (средний объем — более 100 фл) состояниях имеются сдвиги кривой Прайс–Джонса (влево и вправо соответственно).

Для определения степени насыщения эритроцитов Hb и выявления нормо-, гипер- и гипохромии используется цветовой показатель (ЦП), а чаще более современный и более информативный показатель MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin).

Если в крови 160 г/л Hb и  $5,0 \cdot 10^{12}$ /л эритроцитов, то ЦП равен 1,0. В норме ЦП равен 0,8–1,05.

MCH в норме = 25,4 – 34,6 пг ( $10^{-15}$ кг), рассчитывается по формуле  $MCH = \frac{Hb}{RBC}$ , где Hb — количество гемоглобина в крови, г/л; RBC (red blood cells) — число эритроцитов в 1 л крови.

К дегенеративным формам эритроцитов относят и клетки мегалобластического типа кроветворения.

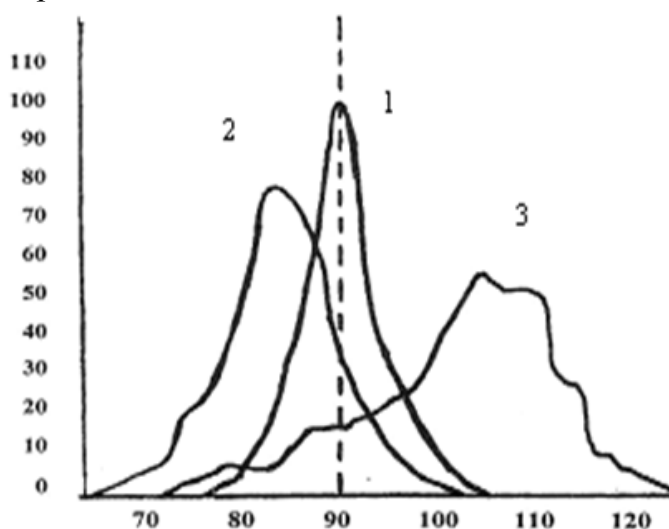


Рис. 1. Эритроцитарные гистограммы (распределение эритроцитов по объему) в норме и при патологии:

1 — норма; 2 — микроцитоз; 3 — макроцитоз

## 1.2.2. КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ

Количественные изменения эритроцитов проявляются как увеличением (эритроцитозом), так и снижением (эритропенией, анемией) количества эритроцитов в крови.

### 1.2.2.1. Эритроцитозы. Виды. Общая характеристика. Принципы терапии

Эритроцитоз — состояние, характеризующееся увеличением количества эритроцитов и Hb в единице объема крови, повышением гематокрита. Различают эритроцитозы абсолютные (истинные) и относительные (ложные).

**Абсолютные эритроцитозы** возникают в результате усиления эритропоэза и сопровождаются увеличением массы циркулирующих эритроцитов. Они бывают первичными и вторичными.

*Первичные эритроцитозы* представляют собой самостоятельные нозологические формы — болезни. К ним относится эритремия (истинная полицитемия, болезнь Вакеза) — злокачественное заболевание, рассматриваемое в группе гемобластозов (см. раздел «Лейкозы»), и семейные наследуемые эритроцитозы.

*Вторичные эритроцитозы* являются симптомом того или иного заболевания. Чаще всего они развиваются при гипоксии и усилении процесса выработки эритропоэтина (заболевания органов дыхания, сопровождающиеся дыхательной недостаточностью, врожденные пороки сердца, рак паренхимы почки и др.). При этом имеют место умеренная полицитемическая гиперволемия, повышение гематокрита, вязкости крови, артериального давления, может развиваться гипертрофия миокарда, нарушение ритма и сократительной функции сердца, кожный зуд, тромбгеморрагический синдром. Кроме эритроцитоза в периферической крови отмечается ретикулоцитоз.

**Относительные эритроцитозы** (ложные) развиваются вследствие уменьшения объема плазмы и сгущения крови без усиления эритропоэза. Причины от-

носительного эритроцитоза: обезвоживание организма при усиленном потоотделении, ожогах, профузных поносах, рвоте и пр. Все перечисленные эритроцитозы являются патологическими.

К **физиологическим эритроцитозам** относятся эритроцитоз у жителей высокогорья, у альпинистов в период акклиматизации на больших высотах и после нее, а также в других аналогичных ситуациях адаптации к хронической гипоксии (абсолютные вторичные эритроцитозы).

**Принципы лечения.** При лечении первичных эритроцитозов, к которым относится болезнь Вакеза (эритремия), являющаяся хроническим лейкозом, используются, главным образом, патогенетический и симптоматические подходы к лечению. Терапия проводится комплексно по принципам лечения неопластических заболеваний крови (химиотерапия, лучевая терапия и др.), минимизации отдельных симптомов.

Лечение вторичных эритроцитозов направлено на ослабление или ликвидацию основного заболевания или патологического процесса, вызвавшего компенсаторную стимуляцию эритропоэза и развитие эритроцитоза.

### 1.2.3. АНЕМИИ. ВИДЫ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

**Анемия** (от греч. an — отрицание, haimia — кровь) — состояние, характеризующееся уменьшением общего объема эритронов, протекающее с понижением в единице объема крови содержания Hb и (часто) количества эритроцитов, нередко сопровождающееся их качественными изменениями. Это в большинстве случаев синдром, развивающийся при различных заболеваниях, иногда являющийся основным, центральным проявлением болезни.

Истинные анемии представляют собой олигоцитемические гипо- или нормо-волемии, характеризующиеся снижением гематокрита. От них следует отличать ложные анемии, относящиеся к олигоцитемическим гиперволемиям, которые также протекают с пониженным гематокритом и являются следствием гипергидратации и гемодилуции (разведения крови).

Таблица 2

Классификация анемий

Критерий	Анемии	Примечания
Этиология	1. Первичные (наследственные). 2. Вторичные (приобретенные)	
Патогенез	1. Постгеморрагические (следствие кровопотерь) острые и хронические. 2. Дизэритропоэтические (следствие нарушения кровообразования): – железодефицитные; – порфиринодефицитные (сидероахрестические, железонасыщенные, сидеробластные, железорефрактерные); – В <sub>12</sub> , фолиево-дефицитные; – В <sub>12</sub> , фолиево-рефрактерные. – гипо- и апластические, метапластические; 3. Гемолитические (следствие усиления кроворазрушения)	Хронические постгеморрагические анемии — вариант железодефицитных дизэритропоэтических анемий

Критерий	Анемии	Примечания
Тип кроветворения (тип эритропоэза)	1. Нормобластические. 2. Мегалобластические	
Цветовой показатель, МСН	1. Нормохромные 2. Гиперхромные. 3. Гипохромные	0,8–1,05 (МСН 25,4–34,6) > 1,05 (МСН > 34,6) < 0,8 (МСН < 25,4)
Средний объем эритроцитов, MCV	1. Нормоцитарные. 2. Микроцитарные. 3. Макроцитарные. 4. Мегалоцитарные	80–100 фл ( $10^{-15}$ /л) < 80 фл > 100 фл 120–150 фл
Скорость развития и продолжительность	1. Острые 2. Хронические	Развиваются в течение нескольких суток. Длятся несколько недель, лет
Регенераторная способность эритроцитарного роста гемопоэза (по % содержанию ретикулоцитов N 0,2–1,5 %)	1. Регенераторные.  2. Гиперрегенераторные.  3. Гипорегенераторные.  4. Арегенераторные	Увеличение % содержания ретикулоцитов в 2–4 раза (> 1,5 %), единичные полихроматофильные и оксифильные нормобласты, полихроматофилы (в окрашенных мазках). Ретикулоцитоз > 15 % (при синдроме усиленного эритропоэза — до 60–100 %). В мазке крови многочисленные оксифильные, полихроматофильные нормобласты, полихроматофилы. Возможны экстрамедуллярные очаги эритропоэза в печени, селезенке, плоских костях черепа. Содержание ретикулоцитов 0,2–1,5 %, дегенеративные формы эритроцитов в мазке. Содержание ретикулоцитов 0–0,2 %
Степень тяжести по Нь	1. Легкие 110–90 г/л. 2. Средней тяжести 89–70 г/л. 3. Тяжелые < 70 г/л	

При анемиях имеет место недостаточное обеспечение тканей кислородом, что вызывает нарушение окислительных процессов в организме и развитие гипоксии. Больше всего гипоксия отражается на функциях центральной нервной системы и сердца: быстро наступает утомляемость, наблюдаются слабость, головокружение, ухудшается память и развивается дистрофия миокарда. На проявления симптомов гипоксии оказывает влияние выраженность анемии и скорость ее развития, а также степень и скорость адаптации организма к изменившимся условиям существования. Последнее достигается включением компенсаторных механизмов, направленных на обеспечение физиологической потребности тканей в кислороде. В борьбу с анемическим состоянием включаются нервные, сердечно-сосудистые, дыхательные, гемические и тканевые компенсаторные механизмы.

**Острая постгеморрагическая анемия** возникает в результате острой массивной потери крови (см. раздел «Кровопотеря»). Изменения периферической крови носят стадийный характер. На 2–3-и сутки после кровотечения количество эритроцитов и гемоглобина снижается, падает гематокрит, но в связи с выходом эритроцитов из депо цветовой показатель сохраняется в норме (нормохромная анемия) развивается лейкопения (утрата лейкоцитов во время кровотечения, гемодилуция), тромбоцитопения (утрата тромбоцитов при потере крови, потребление при образовании тромба). Наблюдается умеренный анизоцитоз и пойкилоцитоз эритроцитов. Возникшая гипоксия ведет к повышению уровня эритропоэтина и на 4–5-е сутки после кровотечения активизируется функция костного мозга, в крови увеличивается содержание ретикулоцитов (ретикулоцитоз), полихроматофилов (полихроматофилия), появляются единичные нормобласты (полихроматофильные, оксифильные). Анемия приобретает гипохромный характер, т. к. ускоренная регенерация опережает созревание эритроцитов. Развивается нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево по регенеративному типу (признак стимуляции гранулопоэза).

**Хроническая постгеморрагическая анемия** развивается в результате длительно повторяющихся небольших кровотечений. Является вариантом железодефицитных анемий, патогенез и проявления обусловлены нарастающим дефицитом железа.

**Принципы терапии.** При лечении постгеморрагических анемий применяют этиотропный, патогенетический и симптоматический принципы лечения, в частности:

- устранение причин кровопотери;
- восстановление ОЦК и качественного состава крови;
- стимуляция гемопоэза;
- нормализация нарушенных функций сердца, легких, печени, почек;
- укрепление и повышение неспецифической резистентности организма.

**Дизэритропоэтические анемии (вследствие нарушения эритропоэза).**

По патогенезу нарушения эритропоэза выделяют следующие разновидности анемий:

– дисрегуляторные анемии, связанные с нарушением эритропоэза в результате нарушения синтеза эритропоэтина или дефицита веществ, необходимых для нормального кроветворения — дефицитные анемии (В<sub>12</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>9</sub>, фолиево-дефицитные; железодефицитные; белково-дефицитные);

– железонасыщенные наследственные и приобретенные анемии, связанные с нарушением синтеза протопорфирина и гема — порфиринодефицитные, т. е. сидеробластные или железорефрактерные (устойчивые к терапии препаратами железа) или сидероахрестические (последний термин сейчас редко используется, т. к. при этих анемиях главное нарушение касается не использования железа, а с дефектом образования порфиринов — протопорфирина IX. Эти анемии встречаются при миелодиспластических синдромах (МДС), являющихся предлейкозами;

– витамин В<sub>12</sub>-рефрактерные анемии — мегалобластические анемии, развитие которых не связано с дефицитом витамина В<sub>12</sub>, а также устойчивые к терапии витамином В<sub>12</sub>. Они относятся к группе миелодиспластических синдро-



мов, представляющих собой предлейкозные стадии формирования острых миелобластных лейкозов;

- апластические (гипопластические) анемии, вызванные поражением костного мозга токсическими и лекарственными веществами, ионизирующим излучением, а также анемии при лейкозах, метастазах опухолей в костный мозг (метапластические), возникающие в результате замещения эритроидного ростка костного мозга лейкозными бластами или метастазами злокачественных новообразований.

**Железодефицитная анемия** составляет около 80–90 % всех случаев анемий и является одной из самых распространенных ее форм. Женщины страдают чаще, чем мужчины, поскольку запасы железа у последних значительно превышают (на 100–200 %) таковые у женщин. Явный и скрытый дефицит железа отмечается почти у 60 % женщин земного шара.

**Этиология.** Причиной развития железодефицитной анемии могут быть:

- хронические, даже незначительные и скрытые кровопотери;
- недостаточное поступление железа с пищей, у детей — при искусственном вскармливании коровьим или козьим молоком; у новорожденных является следствием дефицита железа у матери во время беременности, у недоношенных, при многоплодии;
- усиленный расход железа в период роста и созревания, в период беременности, лактации;
- пониженное всасывание железа после резекции желудка, части тонкого кишечника, заболеваниях кишечника; синдроме мальабсорбции;
- нарушение обмена и утилизации железа при инфекциях, интоксикациях, глистных инвазиях; последние особенно часто встречаются в странах жаркого климата;
- обширные хронические очаги инфекции, быстро растущие опухоли (перераспределительный дефицит железа); при эритремии может развиваться значительный дефицит железа в связи с частыми лечебными кровопусканиями и повышенной потребностью в железе для формирования гемоглобина неопластически увеличенного эритрона.
- нарушение транспорта железа (гипо-, атрансферринемия).

Нередко причиной развития анемии может быть и комбинация указанных факторов.

**Патогенез.** Экзогенный или эндогенный дефицит железа приводит к нарушению процессов синтеза гема и гемоглобинизации эритроцитов. В результате снижается содержание сывороточного железа, повышается общая и особенно латентная железосвязывающая способность сыворотки крови с уменьшением процента насыщения переносчика железа — трансферрина (сидерофилина). Снижается также интенсивность транспорта железа в костный мозг, его содержание в митохондриях эритроидных клеток, костного мозга, что тормозит синтез гема, соединение его с глобином, образование гемоглобина. В костном мозге отсутствуют сидеробласты или снижено их содержание (в норме 20–40 %).

Основным признаком заболевания является снижение гемоглобина. Содержание Hb колеблется в зависимости от тяжести анемии от 20–30 до 100–110 г/л.

Количество эритроцитов снижено или может быть нормальным. ЦП резко снижен (0,6 и ниже) — гипохромия, микроцитоз, анизо- и пойкилоцитоз эритроцитов. Нередко развивается нейтропения (в результате уменьшения содержания железосодержащих ферментов в лейкоцитах). СОЭ незначительно увеличена. Содержание железа в сыворотке снижено (сидеропения) до 2,0–5,0 мкмоль/л (норма — 12–32 мкмоль/л). Уровень тромбоцитов может быть незначительно повышен (на фоне кровотечений). Содержание ретикулоцитов чаще соответствует гипорегенеративному состоянию.

**Клиническая картина** складывается из общеанемического и сидеропенического синдромов.

*Общеанемический синдром* проявляется симптомами, характерными для всех видов анемии: бледность, общая слабость, быстрая утомляемость, обмороки, одышка, тахикардия, систолический шум.

*Сидеропенический синдром* характеризуется рядом трофических нарушений (сухость и трещины кожи, преждевременные морщины, ломкость ногтей, койлонихия — катлонихия — ложкообразные ногти, стоматит, атрофия слизистых оболочек рта, пищевода, желудка, дыхательных путей. Нарушается иммунитет, что приводит к хронизации инфекций, частым ОРЗ; развивается мышечная слабость, слабость физиологических сфинктеров. Может возникнуть извращение вкуса (поедание несъедобных продуктов — мела, бумаги и др.), пристрастие к необычным запахам (ацетон, бензин, краска), нарушается память, концентрация внимания.

**Железонасыщенная** (порфиринодефицитная, сидероахрестическая, сидеробластная, железорефрактерная) **анемия** объединяет группу наследственных или приобретенных анемий, при которых нарушается активность ферментов, участвующих в синтезе порфиринов и гема.

**Этиопатогенез.** Из *наследственных форм* чаще встречается анемия, передающаяся рецессивным геном, локализующимся в X-хромосоме, реже — анемия, передающаяся путем аутосомно-рецессивного наследования. В результате генетического дефекта дельта-аминолевулиновой кислоты нарушается образование протопорфирина, что обуславливает невозможность связывания железа, которое откладывается в печени (цирроз), в поджелудочной железе (СД), в миокарде (недостаточность кровообращения), в яичках (евнухоидизм) и других органах. Содержание железа в сыворотке значительно увеличивается до 62,7–98,5 мкмоль/л. Увеличивается содержание ферритина сыворотки. В костном мозге обнаруживается большое количество сидеробластов. В периферической крови — гипохромная, микроцитарная, нормобластическая, гипорегенераторная анемия. Содержание Hb снижено до 60–40 г/л.

Развитие анемии, обусловленной геном, локализующимся в X-хромосоме, связано с дефектом пиридоксальфосфатазы (пиридоксин-зависимая). Это подтверждается благоприятным лечебным эффектом пиридоксальфосфата и витамина В<sub>6</sub>.

*Приобретенные формы* развиваются при применении противотуберкулезных препаратов, обладающих антагонистическим действием по отношению к пиридоксину; при дефиците витамина В<sub>6</sub>, хроническом алкоголизме, при свинцовом

отравлении (сатурнизме) в результате блокирования свинцом сульфгидрильных групп ферментов, участвующих в синтезе гема, при хронических заболеваниях.

Количество эритроцитов снижается в меньшей степени, чем содержание Hb. ЦП достигает 0,6 и ниже, выраженная гипохромия, базофильная пунктация цитоплазмы (иногда кодоцитоз), анизоцитоз, пойкилоцитоз эритроцитов. Содержание железа в сыворотке крови значительно увеличено (60–90 мкмоль/л). Содержание лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула остаются нормальными, если не нарушается функция печени. Увеличивается количество сидеробластов в костном мозге.

Основные клинические проявления те же, что и при железодефицитной анемии и обусловлены общеанемическим синдромом.

***В<sub>12</sub>-дефицитная анемия.*** Классическая разновидность — анемия при болезни Аддисона–Бирмера (злокачественная, пернициозная), проявляется триадой симптомов: 1) нарушением процесса кроветворения; 2) атрофическими изменениями слизистой желудочно-кишечного тракта; 3) нарушениями со стороны нервной системы.

***Этиология.*** Экзогенная недостаточность витамина В<sub>12</sub> встречается редко. Эндогенная недостаточность может возникнуть при уменьшении или полном подавлении выработки гастромукопротеина париетальными клетками желудка, что обуславливается: а) наследственным дефектом, передающимся аутосомно-рецессивно (выявляется у 1/3 больных); б) иммунными механизмами (у 50 % больных обнаруживается антитела против внутреннего антианемического фактора или париетальных клеток желудка); в) токсическим воздействием на слизистую желудка; г) гастрозктомией; д) раком желудка и пр. Эндогенная недостаточность возникает и при нарушении процесса всасывания витамина В<sub>12</sub> в кишечнике (резекция тонкого кишечника, энтеропатии и пр.), при повышенном расходовании витамина В<sub>12</sub> (беременность, инвазия лентеца широкого).

***Патогенез.*** В норме витамин В<sub>12</sub> (внешний антианемический фактор) образует комплекс с гастромукопротеином (внутренним антианемическим фактором), который взаимодействует со специфическими рецепторами в нижней и средней частях подвздошной кишки, что обеспечивает всасывание витамина В<sub>12</sub>. Один из коферментов витамина В<sub>12</sub> — метилкобаламин — участвует в нормальном кроветворении. С его участием из уридинмонофосфата образуется тимидинмонофосфат, входящий в состав ДНК. Для синтеза тимидинмонофосфата необходима также фолиевая кислота. При отсутствии метилкобаламина ДНК не образуется, нарушаются процессы деления активно регенерирующих клеток, наиболее резко проявляющиеся со стороны эритропоэза; нормобластический тип кроветворения переходит в мегалобластический. Для последнего характерны сравнительно меньшее число митозов (вместо трех митозов, свойственных нормобластическому эритропоэзу, происходит один митоз), удлинение времени митотического цикла, ранняя гемоглобинизация мегалобластов, снижение осмотической резистентности мегалоцитов, сокращение продолжительности их жизни, увеличение неэффективного эритропоэза, сокращение продолжительности жизни эритроцитов. Появляются экстрамедуллярные очаги мегалобластического кроветворения. Нарушается также лейко- и тромбоцитопоэз. Второй кофер-

мент — дезоксиаденозилкобаламин — участвует в обмене жирных кислот, в превращении метилмалоновой кислоты в янтарную. При дефиците витамина В<sub>12</sub> в организме накапливается метилмалоновая кислота, вызывающая дистрофию заднебоковых столбов спинного мозга, развитие фуникулярного миелоза, нарушение функции центральной нервной системы.

*Картина крови* характеризуется гиперхромной, мегалобластической, макро-/мегалоцитарной, гипо-/арегенераторной анемией тяжелой степени (ЦП > 1,05). Количество эритроцитов снижается в большей степени, чем Hb, лейкопения с нейтропенией, относительный лимфоцитоз, тромбоцитопения. В мазке периферической крови выявляются мегалобласты, мегалоциты, анизоцитоз, пойкилоцитоз, макроцитоз, эритроциты с тельцами Жолли, кольцами Кабо, базофильной зернистостью, гигантские полисегментоядерные нейтрофилы, снижается число ретикулоцитов (увеличение его свидетельствует о ремиссии), СОЭ увеличивается. В костном мозге иногда отсутствуют оксифильные мегалобласты, преобладают базофильные мегалобласты («синий костный мозг»), отмечаются дегенеративные изменения клеток эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков.

Нарушения в желудочно-кишечном тракте и нервной системе усугубляют течение анемии. Развиваются глоссит Гунтера (воспаление с последующим формированием «лакированного» языка в связи с атрофией его сосочков), стоматит, гастроэнтероколит, неврологический синдром (шаткая походка, парестезии, болевые ощущения, онемение конечностей, парепарезы, патологические рефлексы и др.).

**Фолиево-дефицитная анемия.** Причиной развития фолиево-дефицитной анемии является:

- недостаточное поступление в организм фолиевой кислоты с пищей (голодание, особенно в детском возрасте при одностороннем вскармливании козьим молоком; часто встречается в жарких странах);
- нарушение всасывания (кишечная мальабсорбция, алкоголизм, энтериты, энтеропатии, применение некоторых лекарственных препаратов);
- повышенная потребность в фолиевой кислоте и расходование её (беременность, лактация и др.).

**Патогенез.** Недостаточность фолиевой кислоты в организме вызывает нарушения процесса синтеза и структуры ДНК, приводит к нарушению клеточного деления всех активно пролиферирующих клеток организма, что обуславливает переход нормобластического типа кроветворения к мегалобластическому со всеми вытекающими отсюда последствиями.

Картина крови и клинические проявления данного заболевания аналогичны таковым при В<sub>12</sub>-дефицитной анемии, однако отсутствуют гастроэнтероколитический и неврологический синдромы.

**Гипо- и апластические анемии.** Возникает в результате костно-мозговой недостаточности, приводящей к уменьшению количества гемоглобина и эритроцитов в крови, а также к развитию панцитопении. Анемии этой группы могут быть приобретенными (вторичными) и наследственными, врожденными (первичными).

**Этиопатогенез.** *Приобретенные формы* могут развиваться под влиянием физических (ионизирующее излучение); химических (бензол, мышьяк и пр.) факторов, лекарственных препаратов (некоторые антибиотики — левомецетин, сульфаниламиды, цитостатические химиотерапевтические препараты и пр.), а также вследствие недостатка гормонов (микседема, гипопитарная недостаточность); возникновения злокачественных опухолей; длительных и тяжелых вирусных инфекций, действия аутоантител.

При данном заболевании преимущественно повреждаются стволовые клетки или клетки-предшественницы миелопоэза.

*Наследственная апластическая* (конституциональная, анемия Фанкони) передается по аутосомно-рецессивному типу. Патология гемопоэтических клеток, обуславливается дефектом фермента  $\gamma$ -эндонуклеазы, участвующей в работе репарации поврежденной ДНК.

При этом нарушаются процессы репарации ДНК стволовых клеток, обладающих повышенной мутабельностью, о чем свидетельствуют факты высокой частоты лейкозов у пациентов с анемией Фанкони.

**Синдром костномозговой недостаточности.** Апластические анемии являются главным проявлением синдрома костномозговой недостаточности. Для такого состояния характерны: уменьшение объема гемопоэтической ткани, аплазия костного мозга, замещение костного мозга жировой тканью, панцитопения в периферической крови, общеанемический, иммунодефицитный, геморрагический, гемолитический синдромы, увеличение содержания железа в сыворотке крови, как следствие нарушения включения железа в гемоглобин (насыщение им трансферрина достигает 100 %), высокий уровень эритропоэтина в крови при сниженной эффективности его действия на костный мозг.

В таких случаях повреждаются клетки-предшественницы миелопоэза. Иногда формируются антитела к клеткам эритроцитарного ряда, что дает основание предполагать аутоиммунный механизм развития такого рода анемий.

**Метапластическая анемия** возникает при разрастании в костном мозге клеток, не имеющих отношения к эритропоэзу (острый лейкоз, множественная миелома, миелофиброз, остеомиелосклероз, метастазы опухолей). Картина крови определяется основным заболеванием.

**Принципы терапии.** При лечении дизэритропоэтических анемий применяют этиотропный, патогенетический и симптоматический принципы лечения, в частности:

- выявление и устранение дефицита (избытка) фактора, обусловившего развитие анемии, либо других этиологических факторов;
- восстановление количества гемоглобина;
- восстановление дефицита факторов, вызвавших анемию;
- стимуляция кроветворения;
- коррекция нарушенного метаболизма и функций органов и систем;
- при тяжелых апластических анемиях пересадка костного мозга;
- повышение неспецифической резистентности и адаптивных возможностей организма.

**Гемолитические анемии.** Гемолитические анемии (возникающие вследствие усиленного гемолиза эритроцитов) могут быть первичными или наследственно-обусловленными (эритроцитопатии, ферментопатии и гемоглобинопатии) и вторичными или приобретенными.

В группе эритроцитопатий (мембранопатий) наиболее часто встречается *наследственный семейный сфероцитоз* (микросфероцитоз, болезнь Минковского–Шоффара, белковозависимая мембранопатия).

**Этиопатогенез.** Заболевание наследуется аутосомно-доминантно. В основе его развития лежит дефект структуры мембраны эритроцитов, что приводит к изменению их формы с дискоидной на сферическую, что связано со снижением содержания спектрина, который в норме формирует основу двояковогнутой плазматической мембраны эритроцитов. Увеличивается связывание  $\text{Ca}^{2+}$  цитоскелетными белками и поступление  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$  внутрь эритроцитов, что приводит к уменьшению их осмотической резистентности, перегрузке калий-натриевого насоса, истощению калий-натриевой АТФ-азы и содержания АТФ в эритроцитах, усилению гликолиза, приобретению эритроцитом сферической формы и уменьшению его размеров. Экспрессируется антиген стареющей клетки и микросфероцит фагоцитируется макрофагом селезенки. Срок жизни эритроцитов сокращается до 7–15 дней, эффективность эритропоэза падает.

Такие эритроциты не деформируются и при прохождении через капилляры теряют часть мембраны, уменьшаются в размерах, разрушаются. В крови, где глюкозы достаточно, натриевый насос обеспечивает выведение избытка натрия. В межсинусовых пространствах селезенки, где содержание глюкозы снижено, натрий не выводится, что приводит к осмотическому гемолизу эритроцитов. Основными клиническими проявлениями заболевания являются периодические гемолитические кризы, анемия, желтуха, спленомегалия, уробилинемия, уробилинурия, повышение температуры, трофические язвы голени в результате микротромбоза. При этом содержание Hb и эритроцитов в крови уменьшается, развивается нормохромия, микросфероцитоз, ретикулоцитоз (10 % и более). Во время гемолитических кризов — нейтрофильный лейкоцитоз.

К наследственно-обусловленным эритроцитопатиям (мембранопатиям) относятся также *овалоцитоз (эллиптоцитоз)*, *стоматоцитоз*, *акантоцитоз* и другие гемолитические анемии, получившие свое название от присущей им характерной формы эритроцитов.

**Ферментопатии (энзимопатии)** объединяют группу гемолитических анемий, которые проявляются недостаточной активностью ферментов эритроцитов, участвующих в процессе их энергетического обеспечения. В странах, прилегающих к Средиземному морю, Латинской Америки, Африки, Азии часто встречается анемия, вызванная дефицитом активности Гл-6-ФДГ эритроцитов.

**Этиопатогенез.** Заболевание передается по кодоминантному типу, сцеплено с X-хромосомой, и клинически проявляется главным образом у мужчин. У женщин яркая клиника возможна только в случае наличия у них гомозиготности по данному гену.

При недостаточной активности Гл-6-ФДГ в эритроцитах нарушается аэробное окисление глюкозы, что ослабляет процессы образования восстановленного

НАДФ и восстановления глутатиона, необходимого для защиты Hb и мембраны эритроцитов от окислителей, в том числе и лекарственных веществ. При приеме обычных лечебных доз лекарств-окислителей (противомалярийных препаратов, сульфаниламидов, производных салициловой кислоты и др.) происходит окисление Hb. Преципитация дестабилизированного гемоглобина приводит к формированию в эритроците большого количества (больше 4) телец Гейнца. Эритроциты освобождаются от них в селезенке. При этом утрачивается часть их мембранного вещества, в результате чего они подвергаются гемолизу, развивается гемолитический криз, прекращающийся после того, как все эритроциты с дефицитом Гл-6-ФДГ разрушаются (феномен «самоограничения» гемолиза). При фагоцитозе — «выкусывании» — этих телец макрофагами возникают «надкусанные» эритроциты — дегмациты. Внесосудистый и внутрисосудистый гемолиз развивается при приеме ряда лекарств, обладающих прооксидантным действием, при приеме с пищей конских бобов (фавизм — «багдадская весенняя лихорадка», распространена в Ираке в период цветения бобовых растений), иногда при вирусных инфекциях, гиповитаминозах Р, С, Е, отравлениях анилином, бензолом, фенилгидразином.

Для гемолитических кризов характерны высокая температура, головная боль, адинамия, гемоглобинурия, желтуха, гепатомегалия. Эти явления обуславливаются освобождающимися при повреждении эритроцитов медиаторами воспаления, в том числе и пирогенными цитокинами.

В картине крови отмечаются: анемия тяжелой степени, ретикулоцитоз, эритроциты с тельцами Гейнца, анизоцитоз, пойкилоцитоз, дегмациты, шизоциты, базофильная пунктация эритроцитов, нормобластоз, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево (до миелоцитов).

**Гемоглобинопатии (гемоглобинозы)** возникают в результате наследственных нарушений синтеза глобина. Они могут быть качественные, обусловленные изменением первичной структуры Hb (серповидноклеточная анемия), и количественные, обусловленные нарушением скорости процесса синтеза одной из цепей глобина (талассемии). Большинство гемоглобинопатий наследуется аутосомно-доминантно, встречаются главным образом в странах жаркого климата. Гомозиготное носительство дает высокую детскую смертность.

**Серповидноклеточная анемия (гемоглобинопатия S, дрепаноцитоз)** — наиболее частая форма патологии, связанная с аномалией структуры Hb. Распространена во многих тропических районах Африки, где малярия носит эндемический характер.

**Этиопатогенез.** Возникает эта патология, когда в  $\beta$ -цепи глобина глутаминовая аминокислота замещается на валин, что ведет к изменению физико-химических свойств молекулы гемоглобина (HbS). В восстановленном состоянии растворимость HbS резко снижается, молекулы агрегируют, и в результате образуется гель и кристаллы. Появляющиеся при этом полимеры представляют собой длинные нити, группирующиеся в так называемые тактоиды. Последние изменяют форму эритроцита, в результате чего формируются серповидные эритроциты (дрепаноциты), которые легко подвергаются гемолизу.

Клинически заболевание проявляется в том случае, если содержание HbS в эритроцитах превышает 45 % или менее того, но при попадании больного в ус-

ловия сниженного парциального давления кислорода (высокогорье, высотный полет и т. п.). При этом периодически возникают гемолитические, апластические, полиурические, никтурические, острые болевые, окклюзионные секвестрационные кризы. Их провоцируют гипоксия и ацидоз любого происхождения. Болевые приступы связаны с агрегацией дрепаноцитов в кровеносном русле, формированием микроэмболов, микротромбозом сосудов с развитием инфарктов различных органов, инсультов, «грудного синдрома» (окклюзия ветвей легочной артерии), ишемией и отслойкой сетчатки. Секвестрационный криз обусловлен внезапным скоплением крови в селезенке, реже в печени, эта кровь быстро изолируется из кровотока. Это угрожающее жизни осложнение чаще развивается у детей младшего возраста. Развивается гиповолемический шок, гепато- или спленомегалия. Хроническая гипоксия и нарушение реологических свойств крови приводят к гиперфункции миокарда и перегрузочной сердечной недостаточности. У больных отмечается вторичный иммунодефицит.

Картина крови: анемия со значительным снижением числа эритроцитов и Hb, гипо- или нормохромия, анизоцитоз, пойкилоцитоз, базофильная пунктация эритроцитов, наличие дрепаноцитов, ретикулоцитоз, иногда нормобластоз, во время гемолитического криза — нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, тромбоцитоз.

*Талассемии (болезнь Кули, средиземноморская анемия)* объединяют группу наследственных анемий, при которых наличие мутантного гена приводит к торможению синтеза цепей глобина, дефициту HbA.

**Этиопатогенез.** Различают  $\alpha$ - и  $\beta$ -талассемию. Чаще встречается  $\beta$ -талассемия, при которой отсутствует или уменьшен синтез  $\beta$ -цепей глобина. В этом случае уменьшается количество HbA, в состав которого входят по две  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи, а содержание HbA<sub>2</sub> (по две  $\alpha$ - и  $\delta$ -цепи) и HbF (по две  $\alpha$ - и  $\gamma$ -цепи) возрастает. Избыточно синтезирующиеся  $\alpha$ -цепи образуют нестабильный Hb, возникают его преципитаты, содержащие их эритроциты удаляются клетками макрофагально-фагоцитарной системы. При этом повреждается мембрана эритроцитов, лишние  $\alpha$ -цепи, взаимодействуя с SH-группами этой мембраны, увеличивают ее проницаемость, что также способствует повышению гемолиза эритроцитов. Нарушается синтез гема и метаболизм железа. У гомозигот развивается тяжелая гемолитическая анемия (большая талассемия, болезнь Кули), приводящая к высокой детской смертности на 1-м или 5–8-м годах жизни.

При нарушении синтеза  $\alpha$ -цепей возникает  $\alpha$ -талассемия. Гомозиготное носительство приводит к внутриутробной гибели плода, гетерозиготное — к гемолитической анемии различной тяжести. В картине крови отмечаются гипохромная анемия (ЦП = 0,5–0,4), анизоцитоз, микроцитоз, пойкилоцитоз, гипохромия, большое количество мишеневидных эритроцитов (тороцитов), базофильная пунктация эритроцитов; ретикулоцитоз (5–10 %), умеренный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение уровня сывороточного железа.

*Приобретенные гемолитические анемии* возникают при появлении аутоантител к собственным эритроцитам организма (аутоиммунные); воздействию изоиммунных антител (переливание несовместимой крови, гемолитическая болезнь новорожденных); лекарственных веществ (сульфаниламиды и пр.); механиче-



ском повреждении эритроцитов (протезирование клапанов сердца, маршевая гемоглобинурия и пр.); вирусных инфекциях, действии химических и физических факторов (соли свинца, яды змей, ожоги, ультрафиолетовое облучение и пр.).

В картине крови в первые часы развития анемии отмечается кратковременная «ложная» гиперхромия, затем развивается анемия нормохромная или гипохромная, нормобластическая регенераторная или гиперрегенераторная с полихроматофилией, ретикулоцитозом, нормобластозом, иногда с пойкилоцитозом; лейкоцитоз. В крови увеличивается содержание непрямого билирубина. Синдром усиленного гемолиза сочетается с синдромом усиления эритропоэза. В костном мозге увеличивается число клеток эритроидного ростка.

**Принципы терапии.** При лечении гемолитических анемий, наряду с выявлением, снижением и исключением патогенных факторов, способствующих развитию внутрисосудистого гемолиза, главным образом применяют симптоматический принцип лечения — трансфузию эритроцитарной массы, коррекцию гемической гипоксии, стимуляцию эритропоэза, коррекцию КОС, в некоторых случаях спленэктомию, повышение неспецифической резистентности организма.

### 1.3. ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ЛЕЙКОНА

#### 1.3.1. КАЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ

Качественные изменения лейкоцитов крови проявляются в виде регенеративных, дегенеративных или регенеративно-дегенеративных изменений.

*Регенеративные изменения лейкоцитов* проявляются появлением и увеличением в крови количества молодых форм лейкоцитов, оцениваемых по степени зрелости их ядер (палочкоядерных, юных, миелоцитов и промиелоцитов). *Дегенеративные изменения лейкоцитов* проявляются изменениями их размеров, формы, структуры ядра и цитоплазмы (гипо- и гиперсегментация ядра, кариорексис, кариолизис, вакуолизация, пикноз ядра, развитие токсической зернистости цитоплазмы).

*Регенеративно-дегенеративные изменения лейкоцитов* проявляются как признаками усиленной регенерации, так и появлением признаков дегенерации различных видов лейкоцитов.

*Нейтрофил с гиперсегментацией ядер.* Наличие более пяти сегментов в ядрах нейтрофилов обуславливается нарушением в них биосинтеза нуклеиновых кислот; возникает при лучевой болезни или в результате применения лекарств, нарушающих процесс синтеза ДНК (гидроксимочевина), в гигантских нейтрофилах при дефиците витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты («стареющие» клетки).

*Нейтрофил с гипосегментацией ядра* (аномалия Пельгера–Хьюэта). Наследственное доброкачественное аутосомно-доминантное нарушение формирования ядер гранулоцитов, приводящее к образованию несегментированных в виде эллипса, боба, гимнастической гири или в виде пенсне ядер при нормальной зрелой цитоплазме. При наследственных формах заболевания функция лейкоцитов сохраняется в норме. Могут иметь место при лейкозах, инфекциях, при действии лекарственных препаратов.

*Лейкоцит с токсической зернистостью.* Грубая, темного цвета зернистость, появляется в цитоплазме в результате коагуляции белков при тяжелых инфекциях, интоксикациях. При этом в ней могут быть вакуоли.

*Лейкоциты с вакуолизацией ядра и цитоплазмы* («дырявые», «простреленные» лейкоциты). Наблюдаются при сепсисе, тяжелых интоксикациях, инфекциях (может сочетаться с токсической зернистостью), семейной вакуолизации лейкоцитов (аномалии Джордана) — признак жировой дегенерации клеток.

*Гранулоциты с кольцевыми ядрами.* Образуются при хроническом алкоголизме.

*Лейкоциты с тельцами Князькова–Деле.* В цитоплазме обнаруживаются светло-синие глыбки различных размеров и формы. Они представляют собой РНК из фрагментов шероховатого эндоплазматического ретикулула. Обнаруживаются при инфекционных заболеваниях в сочетании с токсической зернистостью или цитоплазматическими вакуолями.

*Тельца Боткина–Гумпрехта–Клейна* (клеточные тени). Раздавленные при приготовлении мазков неполноценные, хрупкие лимфоциты или лимфобласты. Обнаруживаются при хроническом лимфолейкозе (изредка и при остром).

*Клетки Риддера.* Представляют собой лимфоциты с почкообразным или двухдольчатым ядром. Встречаются при лимфолейкозах.

*Тельца Ауэра* — аномальные палочковидные формы азурофильных гранул красноватого цвета, обнаруживаются в цитоплазме бластов и более зрелых клеток у 10–40 % больных ОМЛ.

Кроме указанных изменений при тяжелых интоксикациях и лейкозах могут встречаться анизоцитоз лейкоцитов, увеличение числа и размеров нуклеол в бластных клетках, повышенная базофилия цитоплазмы, деформация контуров ядра (мостики, выросты, шипы, «барабанные палочки» и др.), отшнуровка от него отдельных фрагментов (фрагментация ядра); гипохроматоз — потеря ядрами способности нормально окрашиваться, при этом оно может сохранять четкие контуры (хроматинолиз), утрачивать их (кариолиз); пикноз (уплотнение структуры хроматина), рексис ядра (распад его на отдельные, не связанные друг с другом части) и др.

### 1.3.2. КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ

Количественные изменения лейкоцитов в крови проявляются сдвигами общего содержания лейкоцитов в крови относительно нормы, составляющей  $4-9 \cdot 10^9/\text{л}$ . К типовым формам нарушений в системе лейкоцитов относятся лейкопении и лейкоцитозы. Они не являются самостоятельными заболеваниями, а представляют собой симптомы различных болезней, патологических процессов, состояний, имеют определенное диагностическое значение.

#### 1.3.2.1. Лейкоцитозы и их характеристика

**Лейкоцитоз** — состояние, характеризующееся увеличением числа лейкоцитов в единице объема крови выше нормы (более  $9 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Лейкоцитозы бывают физиологические и патологические, абсолютные и относительные.

*Физиологический лейкоцитоз* наблюдается у здоровых новорожденных, при беременности, при физической нагрузке («миогенный»), пищеварении («пище-

варительный»), при психических переживаниях («эмоциональный»), при смене часовых поясов («акклиматизационный»).

*Патологические лейкоцитозы* имеют различную этиологию и встречаются при различных патологических процессах и заболеваниях. Они всегда вторичны по отношению к первичному заболеванию и не постоянны.

*Абсолютный лейкоцитоз* проявляется увеличением абсолютного числа отдельных видов лейкоцитов, *относительный* — увеличением их процентного содержания за счет уменьшения других видов лейкоцитов, что в целом влечет за собой в большинстве случаев увеличение общего числа лейкоцитов и изменение лейкоцитарной формулы.

По морфологическим признакам различают нейтрофильный, эозинофильный, базофильный лейкоцитозы, лимфоцитоз и моноцитоз.

Для большинства острых инфекций, в особенности кокковых (стрепто- и стафилококковое воспаление — фурункул, карбункул, крупозная пневмония, менингит, острый аппендицит и др.) характерен **нейтрофильный лейкоцитоз** (абсолютная нейтрофилия). Он развивается также при раковых метастазах в костный мозг, при инфаркте миокарда, острой кровопотере и др.

Увеличение в крови относительного содержания эозинофилов (выше 5 %) или абсолютное их содержание более  $0,45 \cdot 10^9/\text{л}$  — **эозинофилия**. Значительный эозинофильный лейкоцитоз (выше 15–20 %, абсолютное число выше  $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ) называется большой эозинофилией (лейкемоидная реакция миелоидного типа, см. ниже). Эозинофилия развивается: при аллергических процессах (бронхиальная астма, сенная лихорадка, поллинозы, атонический дерматит, отек Квинке, крапивница); паразитарных и глистных заболеваниях (трихинеллез, аскаридоз, эхинококкоз); инфекциях — период реконвалесценции — «розовая заря выздоровления» (скарлатина, безлихорадочные формы туберкулеза, тонзиллогенная инфекция); иммунопатологических заболеваниях (грибковый аллергический альвеолит, астмаподобные синдромы, развивающиеся в ответ на пенициллин, сульфаниламиды и другие медикаменты, буллезная пузырчатка, ревматоидный артрит); иммунодефицитных состояниях; эндокринопатиях (первичный гипокортицизм, болезнь Аддисона, пангипопитуитаризм); хронических кожных болезнях (псориаз, ихтиоз, разноцветный лишай, рецидивирующий гранулематозный дерматит); лейкозах и других неоплазмах (см. далее);

На долю базофилов приходится 0–1 % в лейкоцитарной формуле. Они, как и эозинофилы, выполняют дезинтоксикационную функцию. Базофилы являются важным источником лейкотриенов. Гранулы базофилов содержат пероксидазу, гепарин и другие кислые сульфатированные гликозаминогликаны; гистамин, калликреин, фактор хемотаксиса эозинофилов, фактор активации тромбоцитов. Гепарин базофилов препятствует свёртыванию крови в очаге воспаления, а гистамин расширяет капилляры, способствуя рассасыванию и заживлению.

**Базофилия** может быть относительной и абсолютной. Относительная базофилия — увеличение в крови относительного содержания базофилов (более 1 % всех белых клеток). Абсолютная базофилия — состояние, при котором в крови обнаруживается более  $0,15 \cdot 10^9/\text{л}$  базофилов.

Базофилия бывает при анафилактических, аллергических реакциях, при аутоиммунных заболеваниях (неспецифический язвенный колит, коллагенозы), некоторых гельминтозах (анкилостомидоз); ряде аутоиммунных эндокринопатий (микседема, тиреоидит, сахарный диабет первого типа), миелопролиферативных болезнях (эритремия, тромбоцитемия, миелоидная метаплазия, хронический миелолейкоз), гемофилии, пролиферативной фазе острого воспаления, вирусных заболеваниях (ветрянка, грипп), хронических инфекциях (туберкулез), дефиците железа в организме, при раке. Она может быть и у здоровых женщин в период лактации и в начале менструации, и у лиц, перенесших спленэктомию.

Моноциты после выхода из костного мозга циркулируют в кровотоке в течение 20–40 часов, затем уходят в ткани, где происходит их окончательная специализация.

Увеличение количества моноцитов в крови: относительное (более 8 %, а для детей раннего возраста выше 10 %) или абсолютное (выше  $0,8 \cdot 10^9/\text{л}$  — у детей,  $0,72 \cdot 10^9/\text{л}$  — у взрослых) — **моноцитоз**. Основными этиологическими факторами моноцитоза являются: бактериемия и инфекционное воспаление, вызванное возбудителями, фагоцитируемыми, главным образом, моноцитами (микобактериоз, бруцеллез, сифилис, брюшной тиф, сап, протозойные инфекции — амебиаз, лейшманиоз, токсоплазмоз; оспа, сыпной тиф, корь, малярия); диссеминированный туберкулез, проказа.

Неинфекционными причинами моноцитоза являются: неспецифический язвенный колит, хронический гранулематозный колит, некоторые формы аутоиммунного тиреоидита, иммунопатологического цирроза печени. С моноцитозом протекают ряд гемобластозов (хронический миелолейкоз, лимфогранулематоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз).

Лимфоциты — клетки иммунной системы. Они координируют и осуществляют иммунный ответ за счет продуцирования воспалительных цитокинов и антигенспецифических связывающих рецепторов, отвечают за формирование специфического иммунитета, осуществляют функцию иммунного надзора в организме.

Состояние, характеризующееся увеличением количества лимфоцитов в крови абсолютного (более  $3000 \cdot 10^9/\text{л}$ ) — **абсолютный лимфоцитоз** или относительного (свыше 40 %) — **относительный лимфоцитоз**. Физиологический лимфоцитоз наблюдается на 4–5-й день после рождения (по количеству лимфоциты преобладают над гранулоцитами — «первый перекрест») и продолжается до 4–5 лет, когда происходит выравнивание относительного содержания лимфоцитов и нейтрофилов на уровне 40–45 % («второй перекрест»).

Патологический лимфоцитоз обуславливается иммунным ответом на инфекционный или неинфекционный антиген либо иммуностимулятор. Наблюдается при вирусных инфекциях (герпес, ветряная оспа, свинка, коклюш, опоясывающий лишай, вирусный гепатит и др.) а также при невирусных (болезнь «кошачьих царапин», листериоз, токсоплазмоз) и хронически протекающих инфекциях (туберкулез, сифилис), при некоторых эндокринопатиях (тиреоидизм, микседема, евнухоидизм, акромегалия), при неврастении и других заболеваниях центральной нервной системы, при алиментарной дистрофии. Лекарственные лимфоцитозы могут возникнуть при приеме ПАСКа, новарсенола, атофана и др.

Относительный лимфоцитоз отмечается при брюшном тифе, гриппе, иммунном агранулоцитозе, преимущественно углеводном питании.

### **1.3.2.2. Лейкопении и их характеристика. Агранулоцитоз. Панмиелофтиз**

**Лейкопения** — это состояние, характеризующееся снижением количества лейкоцитов в единице объема крови менее  $4 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Лейкопения бывает: абсолютная (уменьшение абсолютного числа отдельных видов лейкоцитов) и относительная (уменьшение процентного содержания отдельных видов лейкоцитов за счет увеличения других их видов); физиологическая и патологическая. Физиологической является перераспределительная лейкопения, возникающая при перемещении значительной части лейкоцитов в какие-либо участки сосудистого русла.

*Патологические лейкопении* бывают первичные (врожденные, наследственные) и вторичные (приобретенные). К первичным лейкопениям (главным образом к нейтропениям) относятся лейкопении при синдромах «ленивых» лейкоцитов и Чедиака–Хигаси, а также семейные нейтропении, хроническая гранулематозная болезнь и др. Вторичные лейкопении развиваются вследствие действия ионизирующего излучения, некоторых лекарственных средств (сульфаниламиды, барбитураты, левомецетин, циклофосфан и другие цитостатики) при длительном их применении. Они могут развиваться и при болезнях иммунной аутоагрессии, генерализованных инфекциях (брюшной тиф, паратиф, грипп, корь, гепатит), при кахексии и др.

В основе патогенеза лейкопении лежат следующие процессы:

- нарушение и (или) угнетение лейкопоэза (генетические дефекты клеток лейкопоэза, расстройства его нейрогуморальной регуляции, дефицит белков, витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты и др., длительное применение лекарственных средств;
- чрезмерное разрушение лейкоцитов в сосудистом русле или органах гемопоэза (радиация, антилейкоцитарные антитела, токсические факторы);
- перераспределение лейкоцитов в сосудистом русле, наблюдается при шоке, тяжёлой, длительной мышечной работе, при выходе большого количества лейкоцитов в ткани при их массовом повреждении (перитонит, плеврит, механическое повреждение мягких тканей);
- повышенная потеря лейкоцитов организмом — хроническая кровопотеря, плазмо- и лимфоррея и др.

Состояние, при котором абсолютное число нейтрофилов менее 2000 в 1 мкл крови ( $< 2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ) — нейтропения. По числу нейтрофилов и риску возникновения инфекций различают нейтропении: легкую — 1000–2000 в 1 мкл; средней тяжести — 500–1000 в 1 мкл; тяжелую — 500 в 1 мкл. Тяжелая острая нейтропения представляет опасность для жизни. Она может быть селективной (когда количество других лейкоцитов не изменяется) или как проявление панцитопении — дефицита всех форменных элементов крови.

Селективная нейтропения бывает врожденной, наследственной и приобретенной.

К врожденным, наследственным, формам нейтропении относятся:

- младенческий агранулоцитоз (синдром Костанна), связанный с аутосомно-рецессивной мутацией, обуславливающей утрату чувствительности промиелоци-

тов к дальнейшему действию КСФ; характеризуется микроцефалией, задержкой психического развития, низкорослостью, повышенным риском миелолейкоза;

- врожденная циклическая нейтропения, наследуемая аутосомно-доминантно, проявляется периодически — один раз в 3–5 недель;
- доброкачественная этническая семейная нейтропения; встречается у выходцев из Ближнего и Среднего Востока, у негроидов;
- нейтропения, описанная в раннем детстве при рецидивирующих инфекциях; характеризуется появлением двуядерных нейтрофилов.

Приобретенная нейтропения обуславливается угнетением процесса продуцирования нейтрофилов, ускорением их гибели возникает при инфекциях (вирусные гепатиты, инфекционный мононуклеоз, краснуха, грипп, ОРВИ, ВИЧ-инфекция, коклюш, брюшной тиф, лейшманиоз и др.). К нейтропении могут привести также аутоаллергия к нейтрофильным антигенам (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.), изоиммунный конфликт матери и плода по антигенам нейтрофилов, токсическое поражение нейтрофилов лекарственными средствами (сульфаниламиды — бисептол, некоторые антибиотики, амидопирин, аминазин и др.), а также отравление миелотоксическими лизосомальными токсинами тканевого происхождения (алиментарная токсическая алейкия) и другие факторы.

Состояние, при котором снижается относительное содержание эозинофилов в крови (ниже 2 %) или их абсолютное число менее чем  $0,09 \cdot 10^9/\text{л}$  — **эозинопения**. Полное отсутствие эозинофилов называется **анэозинофилией**. Эозинопения и анэозинофилия бывает при агранулоцитозе (на фоне нейтропении), при сепсисе, в начале развития острых инфекционных заболеваний. Снижение числа эозинофилов при нарастающем лейкоцитозе указывает на обострение процесса, анэозинофилия с лимфопенией является неблагоприятным признаком.

Состояние, при котором в периферической крови содержится менее  $1,2 \cdot 10^9/\text{л}$  лимфоцитов — **лимфопения**. Если число лимфоцитов менее  $1 \cdot 10^9/\text{л}$ , говорят о выраженном иммунодефиците. Лимфопения развивается при угнетении лимфоцитопоэза, ускоренной гибели лимфоцитов, нарушении миграции или при сочетании этих факторов. Ограничение процессов образования лимфоцитов наступает чаще всего при дефиците белков, например, при голодании, в частности, при квашиоркоре. Снижение в крови содержания лимфоцитов ниже  $1,2 \cdot 10^9/\text{л}$  считается абсолютным признаком дефицита белка в организме, если нет других причин лимфопении. Ограничение лимфопоэза бывает при костномозговой недостаточности, лучевом поражении, применении иммунодепрессантов, наследственных иммунодефицитах, лимфогранулематозе, миелоидных лейкоидных реакциях, вызванных действием цитокинов.

Уменьшение в крови процентного содержания или абсолютного числа моноцитов — моноцитопении. Они бывают при всех заболеваниях и синдромах, при которых происходит депрессия миелоидного ростка кроветворения (лучевая болезнь, агранулоцитоз, сепсис и т. п.).

**Агранулоцитоз** — клинко-гематологический синдром, характеризующийся уменьшением или даже исчезновением из крови гранулоцитов, лейкопенией и появлением инфекционных осложнений («агранулоцитарная ангина», стоматиты).

ты, некротическая энтеропатия, уросепсис и др.). Поскольку агранулоцитоз чётко не отличается от гранулоцитопении, клинически протекающей бессимптомно, условно за агранулоцитоз принимают состояние, при котором содержание в крови гранулоцитов менее  $0,75 \cdot 10^9/\text{л}$ , а общее число лейкоцитов  $\leq 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ . Основными формами агранулоцитоза являются: миелотоксический и иммунный (гаптенный).

**Этиопатогенез.** Причинами *миелотоксического агранулоцитоза* являются цитостатические препараты, алиментарные факторы (употребление в пищу переживавших на полях злаков) а также все виды ионизирующего излучения, подавляющего клетки-предшественницы миелопоэза вплоть до стволовой клетки (костномозговая недостаточность, 3-ростковая цитопения), в связи с чем в крови уменьшается число не только гранулоцитов, но и эритроцитов, агранулоцитов, тромбоцитов. Причинами иммунного агранулоцитоза может являться необычная чувствительность организма к некоторым лекарствам (сульфаниламидам, амидопирину и его производным, барбитуратам и др.). При этом образуются антилейкоцитарные антитела. Они, фиксируясь на поверхности лейкоцитов, разрушают, главным образом, зрелые гранулоциты (иногда, и ранние стадии гранулопоэза). В патогенезе этого синдрома лежит системное повреждение миелоидного ростка костного мозга. Картина крови отличается прогрессирующим снижением количества нейтрофилов. Как правило, при иммунном агранулоцитозе снижается содержание только лейкоцитов (отсутствуют анемия, тромбоцитопения).

**Панмиелофтиз** (истощение костного мозга, «чахотка» костного мозга) — подавление всех функций костного мозга: эритро-, лейко- и тромбоцитопоэтической. При этом происходит тотальное опустошение костного мозга — в его пунктатах обнаруживаются лишь единичные ядерные элементы. В крови отмечаются нарастающая необратимая апластическая анемия гипо-, нормо- или гиперхромного характера, а также лейкопения с агранулоцитозом и тромбоцитопенией.

### **1.3.2.3. Лейкемоидные реакции и их характеристика**

**Лейкемоидные реакции** представляют собой реактивные, в известной степени функциональные состояния кроветворного аппарата, лимфатической и иммунной систем организма, возникающие на фоне различных заболеваний. ЛР — не самостоятельное заболевание, а изменения периферической крови (лейкоцитоз и изменение лейкоцитарной формулы) и органов кроветворения, напоминающие лейкоз и другие опухоли, но не трансформирующиеся в них.

Основными группами лейкемоидных реакций являются лейкемоидные реакции миелоидного, лимфоидного и смешанного типов.

Реакции миелоидного типа бывают двух основных видов:

- с картиной крови, соответствующей таковой при хроническом миелозе; развиваются при инфекциях — сепсисе, скарлатине, роже, гнойных процессах, дифтерии, крупозной пневмонии, туберкулезе, дизентерии и др.; воздействии ионизирующего излучения; травмах черепа; интоксикациях (уремия, отравление СО); метастазах в костный мозг злокачественных опухолей; лимфогранулематозе;
- эозинофильного типа («большие эозинофилии»), развиваются при аллергических процессах либо при заболеваниях с аллергическим компонентом, а также при глистных и паразитарных заболеваниях; характеризуются появлени-

ем огромного количества эозинофилов (до 90 % при лейкоцитозе до  $100 \cdot 10^9$ ), может наблюдаться гиперсегментация ядер эозинофилов.

Реакции лимфоидного типа делятся на следующие виды:

– с преобладанием лимфоцитов атипичной морфологии, развивается при инфекционном мононуклеозе (болезнь Филатова–Пфейффера). Характерно увеличение лимфатических узлов, селезёнки, развивается ангина с некротическими изменениями, лейкоцитоз  $10,0\text{--}25,0 \cdot 10^9/\text{л}$ . В лейкограмме обнаруживается до 50–70 % лимфоцитов при высоком проценте моноцитов (от 12 до 40–50 %). Характерно появление атипичных лимфоцитов — «лимфомоноцитов» (клетки больше лимфоцитов, но меньше моноцитов, с моноцитарной формой ядра и интенсивно базофильной цитоплазмой). «Лимфомоноциты» представляют собой модулированные Т и НК-лимфоциты, которые выходят в кровоток при инфицировании В-лимфоцитов. Может наблюдаться умеренная анемия, иногда небольшая тромбоцитопения и нейтропения. Прогноз благоприятный;

– с преобладанием типичных лимфоцитов (инфекционный лимфоцитоз). Развивается при острых вирусных и бактериальных инфекциях; характеризуется лейкоцитозом с абсолютным лимфоцитозом, увеличением в костном мозге содержания лимфобластов и пролимфоцитов;

– плазмоцитарный; встречается при заболеваниях, вызванных простейшими (токсоплазмоз), при вирусных инфекциях (ветряная оспа, корь, краснуха) и др.; проявляется увеличением в крови и костном мозге плазматических клеток (до 2 %);

– иммунобластный — при тяжелых вирусных инфекциях (цитомегаловирусных и др.). В костном мозге, лимфоузлах, периферической крови появляются иммунобласты — бласттрансформированные В-лимфоциты.

#### **1.3.2.4. Типовые изменения лейкоцитарной формулы**

Соотношение отдельных видов лейкоцитов, выраженное в процентах, называется лейкоцитарной формулой. Абсолютное количество лейкоцитов каждого вида в единице объёма крови называется лейкоцитарным профилем.

Различают следующие типовые изменения лейкоцитарной формулы.

1. *Без ядерного сдвига* — увеличение в крови количества зрелых сегментоядерных нейтрофилов на фоне общего лейкоцитоза.

2. *Сдвиг лейкоцитарной формулы влево* — наличие в крови несегментированных форм нейтрофилов (миелоцитов, метамиелоцитов), увеличение процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов. Он бывает следующих видов:

– *регенеративный* — на фоне абсолютной нейтрофилии и увеличения процентного содержания палочкоядерных клеток обнаруживаются метамиелоциты при сохранении между формами нормального процентного соотношения. Патологические формы нейтрофилов отсутствуют. Прогноз благоприятный, отражает высокий уровень резистентности организма. Возникает при острых гнойных процессах с повышением уровня гранулопоэза;

– *гиперрегенеративный* — высокий лейкоцитоз ( $\approx 30\text{--}50 \cdot 10^9/\text{л}$ ), абсолютная нейтрофилия, высокое процентное содержание миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, наличие патологических форм нейтрофилов. Лейкоцитарная формула не сбалансирована. Крайняя степень напряжения гранулопоэза, неблагоприятный прогностический признак, указывающий на возмож-



ность септических состояний, развитие эндотоксемии, ДВС-синдрома. Гиперрегенеративный сдвиг, обнаруживаемый при лейкомоидных реакциях миелоидного типа называется *лейкемоидным гиперрегенеративным сдвигом*. В крови — неопухолевые миелобласты (не всегда), значительное содержание миелоцитов, промиелоцитов. Опасен последующим развитием костномозговой недостаточности. При хронических миелолейкозах в стадии обострения наблюдается *лейкемический гиперрегенеративный сдвиг*. При этом миелобласты (часто) и клетки гранулоцитопоза являются атипичными (лейкозными). Содержание лейкоцитов может достигать  $100 \cdot 10^9/\text{л}$  и более.

– *гипо-регенеративный (простой)* — небольшое увеличение палочкоядерных нейтрофилов (до 10 %), отсутствие миелоцитов и метамиелоцитов, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз. Наблюдается при легком течении воспаления и интоксикации;

– *дегенеративный* — увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов, их патологических форм при отсутствии миелоцитов и метамиелоцитов, дегенеративных форм лейкоцитов, абсолютная нейтропения или нормальное содержание нейтрофилов отражает угнетение гранулоцитопоза после предшествующей его стимуляции. Прогностический неблагоприятный признак;

– *регенеративно-дегенеративный* — нарастание числа палочкоядерных нейтрофилов, метамиелоцитов с признаками дегенерации, абсолютная нейтрофилия. Наличие в крови дегенеративных форм нейтрофилов. Показатель раздражения костного мозга, эндотоксемии. Прогностически неблагоприятный признак.

3. *Сдвиг лейкоцитарной формулы вправо* — на фоне лейкопении и абсолютной нейтропении в крови появляются гигантские полисегментоядерные нейтрофилы при уменьшении или отсутствии их несегментированных форм. Указывает на первичное угнетение гранулоцитопоза (лучевая болезнь, цинга, болезнь Аддисона–Бирмера). Проявляется анемией, гранулоцитопенией, тромбоцитопенией, неблагоприятный прогностический признак.

Сдвиг лейкоцитарной формулы характеризуется индексом ядерного сдвига (ИЯС) — отношением суммы всех несегментированных нейтрофилов (миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных) к количеству сегментоядерных клеток (индекс Боброва).

$$\text{ИЯС} = \frac{\text{миелоциты} + \text{метамиелоциты} + \text{палочкоядерные} (\%)}{\text{сегментоядерные} (\%)}$$

В норме ИЯС равен 0,06–0,08. При регенеративных сдвигах индекс выше нормы; при гиперрегенеративном сдвиге он возрастает до 1–2. При сдвиге вправо — ИЯС менее 0,06.

### **1.3.2.5. Принципы терапии патологии белой крови**

Лечебные мероприятия при заболеваниях и синдромах белой крови зависят от этиологии, патогенеза, выраженности клинических проявлений конкретной патологии и включают этиотропный, патогенетический (заместительный, стимулирующий, тормозной, корригирующий), саногенетический и симптоматический принципы коррекции.

Функциональные сдвиги уровня лейкоцитов лечения не требуют.

Лечение *лейкоцитозов* органического происхождения сводится, главным образом, к терапии основных заболеваний, вызвавших конкретные сдвиги в системе белой крови. Используются как медикаментозные, так и немедикаментозные методы коррекции, направленные:

- на устранение или минимизация действия этиологических факторов и неблагоприятных условий;
- воздействие на патогенетические механизмы;
- повышение резистентности организма.

В лечении *лейкопений* и *агранулоцитозов* используют:

- средства, стимулирующие лейкопоз;
- переливание препаратов крови (лекоцитарной массы и др.);
- оперативные вмешательства (спленэктомия, пересадка костного мозга);
- антибиотики, при возникновении вторичной инфекции;
- стимуляция компенсаторно-приспособительных механизмов и реакций (фитоадаптогены, поливитамины, микроэлементы, полноценное разнообразное питание).

## 1.4. ГЕМОБЛАСТОЗЫ. ЛЕЙКОЗЫ

### 1.4.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ

**Гемобласты** — собирательное название неопластических заболеваний системы крови, представляющих собой злокачественные новообразования из клеток кроветворных тканей. Гемобласты включают более 150 наименований опухолей гемопоэтических и лимфоидных тканей, в том числе лейкозы, миело-пролиферативные неоплазмы, миелодиспластические синдромы, лимфомы различного генеза, НК-клеточные неоплазмы, неоплазмы плазмацитоидных и дендритических клеток, миелоидные саркомы, вторичные миелоидные неоплазии, связанные с цитостатической терапией и др.

**Лейкозы** — клональные неопластические заболевания системы крови, при которых мутантный опухолевый клон исходит из родоначальных кроветворных клеток, возникает первично в костном мозге, характеризуется безграничной пролиферацией и омоложением кроветворных элементов с задержкой их созревания и метаплазией кроветворной ткани. «Формула» лейкоза: плюс рост, минус дифференцировка.

Подтверждением опухолевой природы лейкозов служат моноклональность происхождения, опухолевая прогрессия, нерегулируемое деление, анаплазия лейкоэмических клеток, инфильтрирующий деструктивный рост, метастазирование с формированием бластных инфильтратов в органах и тканях или экстрамедулярных очагов aberrантного кроветворения, нарушение процессов обмена, кахексия и частая гибель организма опухоленосителя.

*Этиология* лейкозов аналогична таковой большинства злокачественных новообразований, лейкозы полиэтиологичны. В их развитии определенную роль играют генетические, иммунологические, средовые (химические, физические, биологические) факторы. Среди многих причин развития лейкозов особое значение принадлежит таким мутагенным факторам, как ионизирующая радиация,

ультрафиолетовое и СВЧ-облучение, химическим веществам (бензолу и его производным, цитостатическим лекарственным препаратам, таким как мустарген, циклофосфан, лейкеран, метотрексат, 6-меркаптопурин и др.; полициклическим углеводородам — бензпирену, метилхолантрону, аминокзосоединениям, нитро-соединениям), РНК- и ДНК-содержащим вирусам, а также нарушениям резистентности и реактивности организма — наследственным дефектам иммунной системы.

*Патогенез* лейкозов характеризуется молекулярно-генетическими нарушениями, лежащими в основе механизмов канцерогенеза: отключение антибластомной программы генов-супрессоров и гиперэкспрессия онкогенов, продукты которых нарушают дифференцировку, стимулируют митогенную активность, блокируют апоптоз трансформированных гемопоэтических клеток.

Патогенез развития лейкозов схематически можно представить следующим образом:

- повышение чувствительности и снижение резистентности нормальной кроветворной клетки к действию мутагенных и канцерогенных факторов, связанные с наследственно обусловленными или приобретёнными дефектами репарационной системы ДНК, изменением уровня теломеразной активности, подавлением апоптоза, нарушением взаимодействия гемопоэтических клеток с регулирующим микроокружением в костном мозге, имеющими место в условиях иммунодефицитного состояния организма;

- хромосомные и генные соматические мутации в нормальной кроветворной клетке, приводящие к гиперэкспрессии онкогенов и/или делеции антионкогенов, которые играют роль центрального звена патогенеза лейкозов;

- трансформация нормальной кроветворной клетки в опухолевую, в результате которой гемопоэтическая клетка приобретает способность к неограниченному делению без дифференцировки, т. е. воспроизведению себе подобных дочерних клеток — формированию бессмертного моноклона с последующей, возможно, длительной его пролиферацией (относительно доброкачественное течение лейкоза); таким образом в основе развития лейкоза лежит первоначальное появление одной лейкозной материнской клетки, а затем — клона, состоящего из огромного количества лейкозных клеток.;

- последующие многократные мутации трансформированных клеток (многоступенчатый онкогенез) способствуют развитию опухолевой прогрессии, что приводит к возникновению субклонов и формированию поликлоновой популяции лейкозов (прогрессирующее утяжеление течения острых лейкозов и бластные кризы при хронических лейкозах). Таким образом, гемобластозы возникают в результате многоступенчатого процесса накопления генетических изменений.

Стадии патогенеза лейкозов отражают многоэтапность развития злокачественных новообразований: 1) инициация — опухолевая трансформация гемопоэтических клеток костного мозга; 2) промоция — формирование лейкозного моноклона (моноклоновая стадия лейкоза); 3) прогрессия — формирование злокачественной поликлоновой лейкоэмической популяции (поликлоновая стадия лейкоза). Системное действие лейкоэмических клонов на организм опухоленосителя иллюстрирует проявление фундаментальных основ злокачественного роста:

некоординированное увеличение клеточной массы лейкозной популяции, формирование паранеопластических синдромов, нарастание катаболических процессов в связи с энергодефицитом и расстройством кровообращения, подавление функционирования жизненно важных органов и систем и жизнедеятельности организма в целом, что представляет закономерные этапы развития злокачественной бластомы в организме опухоленосителя. Таким образом, лейкозы, как и другие злокачественные опухолевые заболевания, монопатогенетичны.

Клетки лейкозного клона атипичны, не тождественны бластным, созревающим и зрелым элементам нормального гемопоэза. Они отличаются цитоморфологическими, гистохимическими, иммунофенотипическими и хромосомными аномалиями. Последние несут генные маркеры отдельных вариантов лейкозов, играющие важную роль в патогенезе лейкозов, мониторинге заболевания и разработке программ лечения.

### **Принципы классификации лейкозов**

Современная классификация опухолей гемопоэтических и лимфоидных тканей, разработанная ВОЗ (2008), основана на использовании всей имеющейся информации, раскрывающей сущность злокачественных неоплазм системы крови: морфология, гистогенез, иммунофенотип, генотипические и генные аномалии опухолевых клеток, молекулярный патогенез, клинические особенности заболеваний. Таким образом, в основу классификации лейкозов положены клинические, цитоморфологические, цитохимические, иммунофенотипические, цитогенетические, генные, молекулярно-биологические критерии.

На основании гистогенеза и линейного происхождения опухолевых клеток — по наличию маркеров, определяющих их принадлежность к миелоидному или лимфоидному ростку кроветворения — лейкозы традиционно классифицируют на *миелоидные* и *лимфоидные*.

По способности к дифференцировке злокачественно трансформированных кроветворных клеток костного мозга, проявляющейся в определенной степени зрелости клеток лейкозного клона, лейкозы классифицируют на *острые* (с полной утратой способности к дифференцировке) и *хронические* (с сохранением способности к извращенной клеточной дифференцировке с потерей функций и нарушением структур клеток лейкозного клона).

При острых лейкозах субстрат опухоли составляют бластные клетки, представляющие собой результат неопластической моноклональной пролиферации стволовых или коммитированных гемопоэтических клеток; в костном мозге обнаруживается  $\geq 20$  % лейкозных бластов, преобладающих и в периферической крови, с отсутствием или значительным уменьшением созревающих и дифференцированных форм лейкоцитов (лейкемический провал — *hiatus leicaemicus*, особенно выраженный при остром миелоидном лейкозе). Признаки костно-мозговой недостаточности (трехростковая цитопения: анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения) обнаруживаются уже в начале заболевания.

Клеточным субстратом хронических лейкозов являются атипичные созревающие и зрелые клетки, преобладающие в периферической крови и гиперклеточном костном мозге, с возможным содержанием малочисленных бластов. Ане-

мия

в большинстве случаев развивается по мере прогрессирования заболевания.

По количеству лейкоцитов в периферической крови ( $L$ ) на той или иной стадии течения различают лейкозы лейкоемические ( $L \geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ); сублейкемические ( $L > 9 \times 10^9/\text{л}$ , но менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ ); алейкемические ( $L$  в пределах нормы), лейкопенические ( $L < 4 \times 10^9/\text{л}$ ) (W. Dameshek, 1958).

Руководствуясь принципами предыдущих классификаций неоплазм системы крови (FAB, 1976; EGIL, 1995; REAL, 1997; ВОЗ, 2001), авторы современной классификации (ВОЗ, 2008) избрали ключевым направлением генетическую и генную идентификацию лейкозов в свете последних достижений молекулярной гематологии.

### **Классификация острых лейкозов**

Тип и подтипы (варианты) острых лейкозов определяются типом бластных клеток, оценка которого осуществляется с использованием вышеуказанных критериев классификации.

#### **Острые миелоидные лейкозы**

*Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) с повторяющимися генетическими аномалиями* (определенными хромосомными транслокациями, инверсиями и формированием слитных (химерных) генов-маркеров):

ОМЛ с  $t(8;21)(q22;q22)$  RUNX1-RUNX1T1.

ОМЛ с  $inv(16)(p13,1;q22)$  или  $t(16;16)(p13,1;q22)$ , CBFB-MYH11.

ОМЛ с  $t(9;11)(p22;q23)$ ; MLLT3-MLL.

ОМЛ–ОПЛ (острый промиелоцитарный лейкоз) с  $t(15;17)(q22;q12)$ , PML-RARA (M3 по FAB-классификации) и другие.

*Острые миелоидные лейкозы, NOS-неспецифицированные* — с отсутствием повторяющихся генетических аномалий, классифицируемые по цитоморфологическим, цитохимическим и иммунофенотипическим признакам (с использованием диагностически значимых миелоидных CD-антигенов: CD11-15, CD33, CD36, CD42, CDW65, CD117, лизоцим, гликофорин А, MPO — миелопероксидаза, выявляемых соответствующими моноклональными антителами):

ОМЛ с минимальной дифференцировкой (M0\*).

ОМЛ без созревания (M1).

ОМЛ с созреванием (M2).

Острый миеломоноцитарный лейкоз (M4).

Острый монобластный/моноцитарный лейкоз (M5).

Острый эритроидный лейкоз (M6).

Острый мегакариобластный лейкоз (M7).

Острый базофильный лейкоз.

Острый панмиелоз с миелофиброзом.

*Острые миелоидные лейкозы с миелодисплазиями.*

*Острые миелоидные лейкозы, связанные с цитостатической терапией.*

#### **Острые лимфоидные лейкозы**

---

\* Цифровые обозначения ОМЛ соответствуют FAB-классификации (1976 г.), по настоящее время используемой в клинической гематологии.

*Острые лимфоидные лейкозы* — неоплазмы из злокачественно трансформированных предшественников лимфопоэза (лимфобластов), коммитированных в направлении В-/Т-линий лимфопоэза. Исходя из определения, острые лимфоидные лейкозы классифицируются как *острые лимфобластные лейкозы* (ОЛЛ).

FAV классификация ОЛЛ (1976) дала практической гематологии систематизирование морфологии лейкозных лимфобластов на L1, L2, L3 типы, однако не являющиеся достаточными классификационными критериями лейкозов и требующие дополнительных методов типирования лимфобластов. Европейская группа специалистов в 1995 г. предложила иммунологическую классификацию острых лимфобластных лейкозов (EGIL-классификация), в основе которой лежит иммунофенотипическая характеристика лимфобластов: определение набора CD-анти-генов — белковых маркеров кластеров дифференцировки — на поверхности атипичных бластов с помощью меченых моноклональных антител в цитофлуориметре. Диагностически значимые лимфоидные CD-антигены: В-клеточные антигены — CD10, CD19, CD20, CD22, CD23, CD24, CD73, cIgM, sIgM; Т-клеточные антигены — CD1, CD2, CD3 (cCD3, sCD3), CD4, CD5, CD7, CD8, CD90 и др; линейно-неспецифические — TDT (терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза), HLA-DR (антиген гистосовместимости II класса), CD34 (стволово-клеточный антиген). Классификация EGIL-95 позволила выделить 9 вариантов ОЛЛ (4 варианта В-клеточных ОЛЛ (В-ОЛЛ); 5 вариантов Т-клеточных ОЛЛ (Т-ОЛЛ)), требующих различных программ лечения. Классифицируемые таким образом варианты В-ОЛЛ в классификации ВОЗ 2008 г. обозначены NOS, т. е. неспецифицированные (не имеющие генных маркеров). По REAL-классификации выделяют «периферических двойников» лимфобластных лейкозов — лимфомы, по морфологическим и другим признакам идентичные лейкозам, но первично не вовлекающие в процесс костный мозг, поэтому рядом с наименованием острого лимфолейкоза употребляется термин «лимфома».

*В-лимфобластные лейкозы/лимфомы, NOS-неспецифицированные:*

про-В-ОЛЛ — про В-клеточный ОЛЛ (CD19<sup>+</sup>; cCD79A<sup>+</sup>, cCD22<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, CD34<sup>±</sup>, TDT<sup>+</sup>);

common-В-ОЛЛ — пре-пре-В-клеточный ОЛЛ (CD19<sup>+</sup>, CD10<sup>+</sup>, CD34<sup>±</sup>; HLA-DR<sup>+</sup>, TDT<sup>±</sup>);

пре-В-ОЛЛ — пре-В-клеточный ОЛЛ (CD19<sup>+</sup>, CD10<sup>±</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, c-μ Ig<sup>+</sup>);

зрелый В-ОЛЛ — В-клеточный ОЛЛ зрелый (CD19<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, s Ig<sup>+</sup>).

*Т-лимфобластные лейкозы / лимфомы:*

про-Т-ОЛЛ — про-Т-клеточный ОЛЛ (cCD3<sup>+</sup>, CD7<sup>+</sup>, CD34<sup>+/-</sup>, TDT<sup>+</sup>);

пре-Т-ОЛЛ — пре-Т-клеточный ОЛЛ (cCD3<sup>+</sup>, CD7<sup>+</sup>, CD2<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD34<sup>+/-</sup>, TDT<sup>+</sup>);

кортикальный Т-ОЛЛ (sCD3<sup>+</sup>, CD7<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD1a<sup>+</sup>, CD34<sup>+/-</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, TDT<sup>+</sup>);

зрелый Т-ОЛЛ (CD7<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, sCD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+/-</sup>/CD8<sup>+</sup>, TDT<sup>+/-</sup>) с подвариантами по типу Т-клеточных рецепторов: а) альфа/бета Т-ОЛЛ; б) гамма/дельта Т-ОЛЛ.

Данная классификация широко используется в гематологических центрах для верификации вариантов ОЛЛ. Согласно последней классификации ВОЗ 2008 г. выделена группа *В-ОЛЛ с повторяющимися генетическими аномалиями*;

группа Т-ОЛЛ дополнена лимфобластными лейкозами с повторяющимися генетическими аномалиями, что открывает перспективы таргетной терапии этих крайне тяжелых форм острого лейкоза.

*Бифенотипические острые лейкозы (БОЛ)* определяют в случае невозможности установить принадлежность бластов к миелоидному или лимфоидному типу кроветворения с помощью цитоморфологических, цитохимических и цитогенетических тестов, а при иммунофенотипировании на исследуемых бластах выявляют одновременно как лимфоидные, так и миелоидные CD-маркеры, количественно оцениваемые по специальной шкале в баллах (в сумме не менее 2 баллов для каждого типа). Согласно классификации ВОЗ 2008 г., в эту группу введены БОЛ с цитогенетическими и генными аномалиями: t (9;22) (q34;q11,2) BSR-ABL1; t (v; 11q23) MLL оранжировка с варибельными генами-партнерами (v); В/миелоидные и Т/миелоидные БОЛ без цитогенетических маркеров; НК-клеточные ОЛЛ.

*Недифференцированный острый лейкоз* (или стволово-клеточный) может быть установлен в случае невозможности определить принадлежность бластов к миелоидному или лимфоидному ростку кроветворения по всем критериям классификации, но при иммунофенотипировании выявляется экспрессирование стволово-клеточного антигена CD-34, TDT, HLA-DR. Этот вариант острого лейкоза требует дальнейшего изучения с целью разработки специфической программы лечения.

#### **Классификация хронических лейкозов**

*Миелопролиферативные неоплазмы (МПН)* — собирательное название группы опухолей системы крови — хронических лейкозов, возникающих вследствие клонального поражения кроветворной стволовой клетки костного мозга, сохранившей способность к дифференцировке, с вовлечением в злокачественный процесс одной или более миелоидных линий (гранулоцитарной, эритроцитарной, мегакариоцитарной, мастоцитарной). К этой группе лейкозов отнесены:

- хронический миелоидный лейкоз, BCR-ABL1 позитивный;
- хронический нейтрофильный лейкоз;
- истинная полицитемия (Polycythaemia vera);
- первичный (идиопатический) миелофиброз;
- эссенциальная тромбоцитемия;
- хронический эозинофильный лейкоз, неспецифицированный;
- мастоцитоз;
- миелопролиферативные неклассифицируемые неоплазмы.

*Миелодиспластические синдромы (МДС)* — гетерогенные опухолевые заболевания системы крови, при которых поражается полипотентная стволовая кроветворная клетка или миелоидный предшественник костного мозга с нарушением созревания, изменением морфологии (дисплазией) и функции клеток крови, характеризующиеся также одно-, двух- или трехростковой цитопенией. Характерной чертой этих заболеваний является пролиферация бластных клеток с дальнейшим развитием острого миелоидного лейкоза. Поэтому последняя классификация ВОЗ (2008г.) отнесла все случаи МДС с количеством бластов более 20 % к острым миелоидным лейкозам с дисплазией, как и случаи вторичных

МДС, развивающихся вследствие противоопухолевой химиотерапии.

Виды МДС:

- рефрактерные\* цитопении с однолинейной дисплазией (рефрактерная анемия; рефрактерная нейтропения; рефрактерная тромбоцитопения);
- рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами;
- рефрактерная анемия с избытком бластов;
- рефрактерная цитопения с множественными дисплазиями;
- миелодиспластический синдром с изолированной делецией 5q (5q<sup>-</sup>);
- детские мелодиспластические синдромы;
- неклассифицируемые миелодиспластические синдромы.

*Миелодиспластические/миелопролиферативные неоплазмы* включают клональные миелоидные опухолевые заболевания, проявляющиеся рядом клинических, лабораторных и морфологических признаков, характерных как для МДС, так и для миелопролиферативных неоплазм:

- хронический миеломоноцитарный лейкоз;
- атипичный хронический миелоидный лейкоз (BSR-ABL1 негативный);
- ювенильный миеломоноцитарный лейкоз;
- миелодиспластические/миелопролиферативные неоплазмы неклассифицируемые.

#### **Хронические лимфолейкозы**

*В-клеточные неоплазмы из зрелых клеток.*

Хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов.

В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз.

Волосатоклеточный лейкоз и др.

*Т-клеточные неоплазмы из зрелых клеток.*

Т-клеточный лейкоз взрослых.

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз.

НК-клеточные хронические лимфопрлиферативные расстройства.

### **1.4.2. ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ**

#### **Характер течения и патогенез клинических проявлений острых лейкозов**

В течении острых лейкозов выделяют периоды: 1) первый острый период (дебют, или манифестация заболевания); 2) развёрнутая стадия; 3) ремиссия; 4) рецидив.

Ремиссия может быть полной и неполной клинико-гематологической, клинико-цитологической, молекулярно-биологической. Полной клинико-гематологической ремиссией принято называть то состояние кроветворения, когда в нормо- или умеренно клеточном костном мозге обнаруживается не более 5 % бластных клеток, в периферической крови гранулоцитов не менее  $1 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов —  $100 \times 10^9/\text{л}$ , экстрамедуллярные очаги лейкозного поражения отсутствуют. До появления современных цитостатических препаратов и программ лечения острый лейкоз был быстро прогрессирующим и фатальным во всех случаях заболеванием со средней продолжительностью жизни больных 2,5–3 месяца.

\* Рефрактерные цитопении — устойчивые к лечению анемии витамином В<sub>12</sub>, фолиевой кислотой и препаратами железа; нейтропении и тромбоцитопении — препаратами, стимулирующими тромбо- и нейтропоз.



В настоящее время пациент считается выздоровевшим, если полная клинико-гематологическая ремиссия сохраняется более 5 лет. За первое десятилетие XXI в. пятилетняя безрецидивная выживаемость при ОМЛ в среднем составила более 35 % (М. А. Волкова, 2011).

Клиническое течение острых лейкозов, терапия и эффективность лечения определяются степенью дифференцированности бластных клеток, их принадлежностью к той или иной линии кроветворения. Проявления острого лейкоза в основном связаны с метаплазией опухолевыми клетками нормальной гемопоэтической ткани костного мозга, что приводит к тяжелой костно-мозговой недостаточности и формированию *анемического, геморрагического, инфекционно-го синдромов*: тяжелая гипо-, апластическая анемия, миелотоксический агранулоцитоз, панмиелофтиз; массивные кровотечения и кровоизлияния в связи с тромбоцитопенией, снижением свертываемости крови; вирусные (герпетические)

и бактериальные инфекции. Диссеминация бластных клеток во все системы организма с образованием экстрамедуллярных инфильтратов пролиферирующих бластов в органах и тканях вызывает регионарное или генерализованное увеличение лимфоузлов (в т. ч. средостения) — лимфаденопатию, гепатомегалию, спленомегалию, гиперплазию дёсен, образование кожных лейкемидов, что определяется как *гиперпластический синдром*. Метастазирование бластных клеток в мозговые оболочки головного и спинного мозга, нарушения мозгового кровообращения, связанные с образованием лейкостазов при лейкоэмических лейкозах, бластная инфильтрация черепномозговых и периферических нервов приводят к очаговым поражениям головного мозга с соответствующей симптоматикой, развитию менингеальных и гипертензивных синдромов, двигательных и чувствительных нарушений, представляющих проявление *нейролейкемии* — *нейролейкоза*, особенно выраженного при ОЛЛ. Развитие *интоксикационного синдрома* характерно для всех острых лейкозов, нередко проявляющегося в дебюте заболевания: лихорадка, резкая слабость, анорексия, снижение массы тела, желудочно-кишечные расстройства, кахексия.

В периферической крови при острых лейкозах бластные клетки могут составлять 90–95 % лейкоцитов или вовсе не определяться при наличии их в пунктате костного мозга. Отсутствие бластных клеток в периферической крови при острых лейкозах называют алейкемической формой острого лейкоза (не путать с алейкемическими лейкозами по Дамешеку, при которых оценивается количество лейкоцитов в периферической крови, не отклоняющееся от нормы). В дебюте заболевания острым лейкозом в периферической крови количество лейкоцитов варьирует в пределах от менее  $1 \times 10^9/\text{л}$  до  $200\text{--}300 \times 10^9/\text{л}$ . При всех вариантах острого лейкоза в первом остром периоде выявляются анемия, тромбоцитопения или трёхростковая цитопения, часто — лейкоэмический провал (*hiatus leicaemicus*) вследствие значительного подавления нормального кроветворения преобладающими в костном мозге недифференцирующимися лейкозными субклонами. Острый лейкоз диагностируется в случае обнаружения в костном мозге  $\geq 20$  % бластных клеток (по ранее существовавшим нормам минимум 30 %).

#### **1.4.2.1. Острые лимфоидные лейкозы**

*Острые лимфоидные лейкозы (острые лимфобластные лейкозы).* ОЛЛ являются самой распространённой опухолью кроветворной ткани у детей. У пациентов моложе 15 лет ОЛЛ диагностируются в 75 % случаев острых лейкозов. Пик заболеваемости ОЛЛ приходится на возраст 3–4 года. Второй подъём, но не столь существенный, отмечается в возрасте 50–60 лет.

Различают более 20 вариантов В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ, в том числе 9 вариантов по иммунофенотипу, но неспецифицированных по генотипу, и более 10 вариантов В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ по наличию закономерно повторяющихся хромосомных и генных аномалий с формированием слитных генов и химерных белков, влияющих на характер течения, прогноз заболевания и чувствительность опухолевых клеток к специфической терапии. Среди последних выделяют В-ОЛЛ, ассоциированный с  $t(9;22)(q34;q11.2)$  с формированием слитного гена BCR-ABL1 (продукты гена — химерные белки p210 kD и p190 kD), который диагностируется у 25 % взрослых больных В-ОЛЛ с продукцией обоих видов химерных белков и у 2–4 % больных ОЛЛ детей с продукцией химерного белка p190 kD. Как известно, p210 kD является маркерным белком хронического миелоидного лейкоза. Возможно, В-ОЛЛ, ассоциированный с BCR-ABL1, развился из мутированной стволовой кроветворной клетки костного мозга. Наличие BCR-ABL1 у больных с ОЛЛ указывает на крайне неблагоприятный прогноз и, видимо, отчасти объясняет безуспешность лечения взрослых с ОЛЛ. Крайне неблагоприятным прогнозом характеризуется также В-ОЛЛ, ассоциированный с  $t(v;11q23)$  — транслокацией между геном MLL на хромосоме 11q23 и целым рядом вариантных (v) генов, чаще всего с геном AF4 хромосомы 4q21, геном ENL хромосомы 19p13 и геном AF9 хромосомы 9p22. В-ОЛЛ с реаранжировками гена MLL чаще встречается у младенцев до 6-месячного возраста, как правило, с увеличением в периферической крови количества лейкоцитов более  $100 \times 10^9/\text{л}$  и часто неблагоприятным исходом. Т-ОЛЛ у детей младшего возраста, среди которых Т-ОЛЛ с реаранжировками гена TCR (Т-клеточного рецептора) — альфа и дельта TCR-локусов на хромосоме 14q 11.2; бета-локуса на хромосоме 7q35 и др. характеризуются тяжёлым течением и неблагоприятным прогнозом. Пациенты с этими формами Т-ОЛЛ составляют группу высокого риска.

Таким образом, идентификация генетических аномалий бластных клеток не только диагностирует вариант ОЛЛ, но и предопределяет прогноз, а значит, и программу лечения. Большинство В- и Т-ОЛЛ, согласно цитоморфологической, иммунофенотипической, цитохимической, цитогенетической и другим характеристикам бластных клеток, имеют своих периферических «двойников», называемых В-, Т-лимфобластными лимфомами (В/Т-ЛБЛ). Поэтому в классификации рядом с названием острого лимфоидного лейкоза (В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ) обычно употребляется термин «лимфома»: В/Т ОЛЛ / В/Т ЛБЛ. **В/Т ОЛЛ** — неоплазмы из злокачественно трансформированных коммитированных В/Т клеточных предшественников лимфопоэза (состоящие из бластных клеток малых или средних размеров, со скудной цитоплазмой, умеренно конденсированным/дисперсным хроматином и малоразличимой нуклеолью), первично вовлекающие в опухолевый процесс костный мозг и периферическую кровь. **В/Т ЛБЛ** — неоплазмы (с той же структурой, что и В/Т-ОЛЛ) из злокачественно трансформи-

рованных коммитированных В/Т-клеточных предшественников лимфопоэза, первично вовлекающие в опухолевый процесс лимфоузлы, тимус, экстранодальные ткани с возможным последующим распространением в костный мозг и периферическую кровь в результате опухолевой прогрессии. Как видно из определения понятий, дифференцировать эти системные злокачественные новообразования — лимфобластные лейкозы и лимфобластные лимфомы — сложно. По международной конвенции, термин «лимфома» используют, когда процесс ограничен локальным поражением без или с минимальными признаками вовлечения периферической крови и костного мозга в опухолевое заболевание. При обширном распространении опухолевых бластных клеток в костном мозге и периферической крови процесс закономерно именуется лимфобластным лейкозом.

Диагноз В/Т-ОЛЛ устанавливается в случае обнаружения в костном мозге  $\geq 20$  % опухолевых лимфобластов. Классификация FAB (1976г.) выделила 3 морфологических типа лимфобластов, однако не являющихся диагностическими критериями вариантов ОЛЛ.

*L1 тип* — мономорфные мелкие бласты с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, скудной цитоплазмой, наличием округлых ядер с конденсированным хроматином, не визуализированными нуклеолами, встречающиеся при ОЛЛ у детей.

*L2 тип* — полиморфная популяция крупных и средних лейкозных бластов с ядрами разнообразных очертаний, в которых определяются хорошо видимые нуклеолы, обширной цитоплазмой с меньшим ядерно-цитоплазматическим соотношением, встречающаяся в большинстве случаев ОЛЛ.

*L3 тип* — единственный тип лимфобластов с уникальными морфологическими особенностями: крупные бласты с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, нежной сетью хроматина, отчётливыми нуклеолами, базофильной, вакуолизированной цитоплазмой, характерные для лимфомы Беркитта. Лимфобласты имеют резко положительную PAS-реакцию (на гликоген и полисахариды) в виде гранул и не содержат миелопероксидазу неспецифическую эстеразу, характерные для миелоидных бластов. Т-лимфобласты, в отличие от В-лимфобластов, реагируют на кислую фосфатазу (в виде одиночной гранулы). Однако иммунофенотипирование — основной метод дифференцирования Т- и В-лимфобластов, а значит, Т- и В-лимфобластных лейкозов.

Картина периферической крови при ОЛЛ характеризуется высоким процентом бластов, часто лейкемическим характером лейкоза (особенно при Т-ОЛЛ) — свыше  $100 \times 10^9$ /л лейкоцитов у детей, ранними анемией, тромбоцитопенией и нейтропенией. Причём при количестве лейкоцитов выше  $30 \times 10^9$ /л больные относятся к группе высокого риска с крайне неблагоприятным прогнозом.

В костном мозге выявляется тотальная бластная метаплазия, количество мегакариоцитов уменьшено или они отсутствуют.

В клинической картине В- и Т-ОЛЛ преобладают генерализованная или регионарная лимфоаденопатия, при Т-ОЛЛ — значительное увеличение вилочковой железы, лимфоузлов средостения. Нейролейкемия (более выраженная при Т-ОЛЛ), гепатоспленомегалия, оссалгии, артралгии, интоксикационный, инфек-

ционно-септический, геморрагический синдромы характерны для Т- и В-ОЛЛ.

В развернутой стадии ОЛЛ при биохимических исследованиях сыворотки крови выявляются высокий уровень ЛДГ (больше 1000 ед./л), гиперурикемия, гиперфосфатемия, гиперкальциемия в связи с усилением цитолиза опухолевых клеток при лейкоемических лейкозах, выраженной лимфоаденопатией и гепатоспленомегалией, особенно в период начала полихимиотерапии. Кроме того, значительное увеличение содержания кальция и фосфора в крови может быть также связано с массивной инфильтрацией костного мозга бластами и повышенной продукцией в них похожей на паратгормон субстанции, что способствует вымыванию кальция и фосфора из разрушенных активированными остеокластами костей. У больных ОЛЛ, как правило, регистрируется лактат-ацидоз.

#### **1.4.2.2. Острые миелоидные лейкозы**

*Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ)* представляют многочисленную, гетерогенную группу острых лейкозов, возникших из злокачественно трансформированной клетки-предшественницы миелопоэза или гемопоэтической стволовой клетки костного мозга, различающихся между собой определенными цитоморфологическими, цитохимическими, иммунофенотипическими, а также цитогенетическими и генными характеристиками, т. е. наличием либо отсутствием хромосомных и молекулярных аномалий, которые определяют прогноз заболевания и должны учитываться при выборе терапевтической тактики. В связи с разнообразностью лейкозов этой группы, в том числе, по принадлежности опухолевых бластных клеток к различным линиям миелоидного кроветворения, лечение их требует использования различных подходов и программ. Около 10 % ОМЛ имеют эритроидную и мегакариоцитарную направленность, остальные — гранулоцитарную и моноцитарную.

В современной классификации гемобластозов (ВОЗ, 2008) выделено пять основных субкатегорий ОМЛ, объединяющих более 30 нозологических форм. Впервые была классифицирована подгруппа вариантов ОМЛ с повторяющимися генетическими аномалиями, являющимися прогностически наиболее значимыми и определяющими дифференцированное лечение подтипов ОМЛ. Заболеваемость лейкозами указанной подгруппы достигает 40 % всех случаев ОМЛ, из них более 12 % приходится на *ОМЛ с  $t(9;11)(p22;q23)$*  и образованием слитного гена MLLT3-MLL. Этот вариант ОМЛ ранее известен как ОМЛ с 11q23 аномалиями. В основе его патогенеза лежит структурная перестройка MLL-протеина — гистоновой метилтрансферазы, регулирующей в составе белкового комплекса генную транскрипцию, что может играть определенную роль в лейкозогенезе. По клеточному составу этот вариант ОМЛ подобен острому моноцитарному и миеломоноцитарному лейкозам (М5 и М4 соответственно). Клеточный субстрат представлен крупными атипичными монобластами и неправильной формы промоноцитами (резко положительными в реакции на неспецифическую эстеразу), преобладающими в костном мозге и периферической крови. Постулируется происхождение лейкоза из гемопоэтической стволовой клетки костного мозга. Этим вариантом ОМЛ заболевают дети до года. В клинической картине доминируют ДВС-синдром, бластная инфильтрация тканей (дёсен — гингивиты, кожи — лейкемиды и др.). В дебюте заболевания обнаруживается *миелоидная (моноци-*

тарная) саркома, представляющая собой новообразование, состоящее из миелоидных бластов, развивающаяся в экстрамедуллярных анатомических структурах, чаще всего в коже, костях, лимфоузлах, ЦНС, ЖКТ. Инфильтраты миелоидных бластов в любых регионах тела у больных ОМЛ не классифицируются как миелоидная саркома, если они представляют опухолевые массы, в которых тканевая архитектура не выявляется. *Миелоидные саркомы* могут возникать de novo как эквивалент диагноза ОМЛ, предшествовать или совпадать с ОМЛ, представлять бластную трансформацию миелопролиферативных неоплазм, миелодиспластических синдромов или быть инициальной манифестацией рецидива у больных ОМЛ. Миелоидные саркомы чаще миелобластного и миеломоноцитарного происхождения, реже встречаются эритроидного и мегакариоцитарного происхождения. Диагноз ОМЛ с  $t(9;11)(p22;q23)$  устанавливается при выявлении в костном мозге и периферической крови  $\geq 20\%$  лейкозных бластов после обнаружения данной генетической аномалии.

У юных пациентов чаще диагностируется *ОМЛ с  $t(8;21)(q22;q22)$*  с формированием слитного гена *RUNX1-RUNX1T1*, представляющий вариант ОМЛ с потенциалом дифференцирования гранулоцитарной линейной направленности, возникает с частотой более 5 % всех случаев ОМЛ и 10% ОМЛ с созреванием (M2). Клеточный субстрат представлен атипичными миелобластами с обильной базофильной цитоплазмой, содержащей многочисленные азурофильные гранулы с элементами дисплазии (атипичное слияние гранул в крупные псевдо-Chediak-Higashi-формирования), единичные, удлинённые палочки Ауэра. Наряду с крупными ( $> 20$  мкм в диаметре), в периферической крови могут обнаруживаться мелкие бласты ( $< 10$  мкм). В костном мозге определяются атипичные миелобласты, промиелоциты, миелоциты и зрелые нейтрофилы с вариациями дисплазий (гипосегментация — псевдо-пельгеровская аномалия, отсутствие специфической зернистости). Моноцитарный компонент малочислен или отсутствует. Диагноз устанавливается на основании выявленной генетической аномалии без учёта процентного содержания бластных клеток. В дебюте заболевания выявляется миелоидная саркома, костномозговая недостаточность в виде панцитопении. Прогноз заболевания благоприятный при использовании высокодозной химиотерапии.

У взрослых пациентов среднего возраста регистрируется *острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ-М3) с  $t(15;17)(q22;q12)$* , слитный ген *PML-RARA* на деривате хромосомы 15. Это острый миелоидный лейкоз, в клеточном субстрате которого преобладают атипичные промиелоциты. Постулированный предшественник лейкоза — злокачественно трансформированная клетка-предшественница миелопоэза с потенциалом дифференцирования в направлении гранулопоэза. Основу патогенеза лейкоза составляет экспрессия *PML-RARA* RNK-транскрипта. В результате слияния части гена *PML*, находящегося на длинном плече хромосомы 15, и фрагмента гена альфа-рецептора ретиноевой кислоты (*RARa*), расположенного на длинном плече хромосомы 17, на деривате 15-й хромосомы формируется слитный ген *PML-RARA*. Продуктом его является патологический белок, накапливающийся в большом количестве в цитоплазме и ядре миелоидных клеток. Это приводит к блоку дифференцировки на уровне промиелоцита с последующей клональной пролиферацией бластов — атипичных промиелоцитов

и миелобластов, а также отключению программы апоптоза. Цитоморфологический анализ костного мозга и периферической крови выявляет наличие двух морфологических вариантов ОПЛ: гипергранулярного и микрогранулярного (гипогранулярного). Первый представлен крупными атипичными промиелоцитами, в цитоплазме которых имеются «связки» крупных палочек Ауэра, затущивающих контуры ядра (faggot cells); второй — мелкие клетки с двудольными ядрами (энцефалоподобными), с мелкой пылевидной азурофильной зернистостью. В гемограмме выявляются лейкоэмические варианты ОПЛ с высоким содержанием бластных клеток, ранние анемия и тромбоцитопения. Острый ОПЛ считался некурабельным, быстро прогрессирующим злокачественным заболеванием с крайне тяжёлым прогнозом до введения в терапию трансретиноевой кислоты (АТРА). Пятилетняя выживаемость после такой терапии в комбинации с антрациклинами достигается у 70 % больных. Клинические проявления ОПЛ: ДВС синдром; при микрогранулярном варианте — лейкоэмический лейкоз с формированием лейкостазов; нарушения кровообращения в жизненно важных органах (головной мозг, сердце), что и служит причиной гибели больных. Диагноз устанавливается при идентификации генетической аномалии и количестве бластов даже ниже порогового уровня (< 20 %).

До 35 % *ОМЛ* возникают вследствие *миелодиспластических поражений* костного мозга у больных с предварительно выставленным диагнозом МДС или МДС/МПН, или с МДС-связанными цитогенетическими аномалиями в результате опухолевой прогрессии и бластной инфильтрации костного мозга с увеличением содержания опухолевых бластов в костном мозге/периферической крови до  $\geq 20$  %. В костном мозге и периферической крови выявляется мультилинейная дисплазия: дизгранулопоэз, дизэритропоэз, дизмегакариопоэз. Дизгранулопоэз проявляется в гипогрануляции цитоплазмы зрелых нейтрофилов, гипосегментации или причудливой гиперсегментации их ядер; дизэритропоэз — в мегалобластности эритрокариоцитов, макроцитозе или микроцитозе эритроцитов, гиперили гипохромности их, большом количестве кольцевых сидеробластов; дизмегакариопоэз — в появлении микро-, макро- мегакариоцитов, многоядерных мегакариоцитов, наличии огромных нелобулированных ядер в мегакариоцитах. Постулированным предшественником этой группы *ОМЛ* является гемопоэтическая стволовая клетка костного мозга. Острый миелоидный лейкоз с миелодиспластическими нарушениями имеет крайне неблагоприятное течение с чрезвычайно длительным острым периодом и редким достижением полной ремиссии.

*Группа неспецифицированных ОМЛ* (без повторяющихся генетических аномалий), по классификации ВОЗ 2008 г., включает варианты *ОМЛ*, ранее классифицированные FAB группой (1976–1985) с использованием цитоморфологических, цитохимических, иммунофенотипических критериев, представляющих уникальный диагностический алгоритм для идентификации ряда лейкозов — эритролейкозов — и в наше время. Главным отличием лейкозов данной группы является различная степень дифференцированности лейкозных бластов, что проявляется в особенностях клинической симптоматики и прогнозе заболеваний. Группа объединяет более 10 нозологических форм (заболеваний), составляющих свыше 35 % всех *ОМЛ*.

*Острый миелоидный лейкоз с минимальной дифференциацией* (M0 по классификации FAB) чаще всего диагностируется у младенцев или пожилых людей 60–70-летнего возраста с тяжёлым течением и прогнозом. Клеточный субстрат представлен средними и мелкими бластами (напоминающими лимфобласты), экспрессирующими стволово-клеточные антигены CD34, CD38, HLA-DR, указывающие на незрелость бластных клеток и неблагоприятный прогноз заболевания.

*ОМЛ без созревания (M1)* регистрируется чаще (до 10 % ОМЛ) у людей зрелого возраста (медиана — 46 лет). Клинические проявления: костномозговая недостаточность с анемией, тромбоцитопенией, нейтропенией с высоким процентом бластных клеток. Клеточный субстрат представлен миелоидными бластами с отсутствием азурофильной зернистости, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением (часто напоминают лимфобласты). Иммунофенотип характеризуется экспрессированием миелоидных антигенов CD13<sup>+</sup>, CD33<sup>+</sup> и незрелого стволовоклеточного CD34. Миелопероксидаза-положительные бласты выявляются только при ультрамикроскопическом исследовании.

Наиболее тяжёлым клиническим течением отличаются следующие варианты лейкозов из группы неспецифицированных ОМЛ: *острый эритролейкоз/острый эритромиелоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый панмиелоз с миелофиброзом, острый базофильный лейкоз*. Эти заболевания встречаются в любом возрасте, являются довольно редкими (менее 1–5 % ОМЛ), характеризуются крайне неблагоприятным исходом, абсолютно фатальным в случае острого панмиелоза с миелофиброзом. Клиническая картина характеризуется костномозговой недостаточностью крайней тяжести с глубокой апластической анемией, тромбоцитопенией, агранулоцитозом, фиброзным поражением костного мозга. Отмечаются гепатоспленомегалия, распространённые бластные экстрамедуллярные инфильтраты с тяжёлыми расстройствами жизненно важных систем организма. Клеточный субстрат лейкозов представлен бластными формами: атипичными мегакариобластами средних и малых размеров, диспластическими мегалобластоидными эритроидными предшественниками с множеством ядер, атипичными миелобластами с единичными палочками Ауэра или миелобластами без созревания. Диагноз лейкозов данной группы устанавливается при количестве бластных форм в периферической крови и костном мозге  $\geq 20$  %.

### **1.4.3. ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЗЫ**

#### **1.4.3.1 Хронический миелоидный лейкоз**

*Хронический миелоидный лейкоз, BCR-ABL1* положительный (ХМЛ) — миелопролиферативная неоплазма, возникающая в результате злокачественной трансформации стволовой клетки костного мозга, постоянно ассоциированной с хромосомной аномалией t (9;22)(q34;q11.2) и формированием слитного гена BCR-ABL1, локализованного на филадельфийской (Ph) хромосоме (22q11.2). Заболевание встречается в любом возрасте. Медиана возраста в момент диагностирования 50–60 лет. Особенности клинического течения: в процесс вовлекается первично гемопоэтическая ткань костного мозга с последующей диссеминацией опухолевых клеток в селезенку, печень и другие экстрамедуллярные ткани. Стадии-фазы клинического течения: 1) латентная хроническая фаза; 2) развёрнутая

(продвинутая) — фаза акселерации; 3) терминальная — фаза бластной трансформации.

Картина периферической крови. В **хронической фазе** ХМЛ выявляется медленно прогрессирующий лейкоцитоз за счет абсолютной нейтрофилии, с увеличением содержания всех созревающих клеток нейтрофильного ряда (миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных — гиперрегенераторный лейкоэмический сдвиг нейтрофилов влево), количеством бластов менее 2 %; выражены постепенно нарастающие базофилия и эозинофилия. Тромбоцитоз (до  $1000 \times 10^9/\text{л}$ ) свидетельствует о наступлении следующей фазы (акселерации), указывая на прогрессирование заболевания. В **развернутой стадии** ХМЛ (акселерации) характерна миелоидная метаплазия жировой, соединительной ткани, матки, жира трубчатых костей, формирование миелоидных опухолевых инфильтратов в подкожной жировой клетчатке и других тканях организма. В гиперклеточном костном мозге увеличено содержание созревающих гранулоцитов, бластных клеток, выражена клеточная дисплазия. В периферической крови — выраженный тромбоцитоз, сменяющийся тромбоцитопенией, увеличение бластных форм (миелобластов) до 10–19 %, лейкоцитоз (свыше  $50 \times 10^9/\text{л}$ ), выраженный гиперрегенераторный ядерный сдвиг нейтрофилов влево лейкоэмический, абсолютная базофилия и эозинофилия (базофильно-эозинофильная ассоциация), нормохромная анемия, увеличение СОЭ. Состояние системы эритроцитов и тромбоцитов («барометр лейкемии») служит показателем степени тяжести процесса, диапазона лейкоэмической инфильтрации.

Клиническими признаками ХМЛ является общая слабость, чувство тяжести в левом подреберьи (спленомегалия), интоксикация, геморрагический синдром, поражение сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем организма. При увеличении содержания базофилов выше 20 % возникает кожный зуд, диарея, лихорадка, связанные с увеличением в крови содержания гистамина. Инфильтраты лейкозных клеток, локализованные в костях и позвоночнике, вызывают патологические переломы.

В **терминальной стадии** ХМЛ — в фазе бластного криза — количество бластов в периферической крови выше 20 % лейкоцитов, причем, чаще всего, бласты миелоидного происхождения (миелобласты). Однако нередко в костном мозге и периферической крови выявляются бласты, иммунофенотипическая характеристика которых соответствует мегакариобластам, эритробластам, Т- и В-лимфобластам, монобластам, реже промиелоцитам. Часто лимфобласты несут и миелоидные маркеры, а миелобласты — лимфоидные, указывая на наличие бифенотипических характеристик бластов, что проявляется в особенной тяжести состояния больных и лекарственной устойчивости на данной фазе лейкоза. Клиническое течение осложняется инфарктом селезенки, нейролейкемией, тяжелой интоксикацией.

90–95 % случаев ХМЛ характеризуются наличием реципрокной транслокации (9;22)(q34;q11.2). В остальных случаях имеется включение дополнительных хромосом и иных генных локусов 22-й хромосомы. У 5–7 % больных выявляются вариационные транслокации, при которых происходит обмен между 22-й и другими хромосомами: 4-й, 12-й, 19-й, 21-й. Классическим вариантом ХМЛ служит



генетическая аномалия с синтезом химерного белка 210 кД. При атипичных формах ХМЛ продуцируются белки 230 кД и 190 кД, что необходимо знать для выбора специфической программы лечения. Белок 210 кД обладает тирозинкиназной активностью, ингибирование которой (лекарственным препаратом «гливеком») приводит к прерыванию онкогенеза, особенно на ранних стадиях заболевания. Таким образом, выявление гена-маркера и его продукта способствовало разработке патогенетического лечения ХМЛ, приводящего к развитию полной клинико-гематологической ремиссии в 70% случаев своевременного лечения.

*Истинная полицитемия (Polycythaemia Vera)* — разновидность миелопролиферативных неоплазм, представляющая хронический лейкоз с поражением на уровне стволовой клетки, характеризующийся тотальной гиперплазией клеток костного мозга с аномальной опухолевой пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков (панмиелоз), главным образом эритроидного ряда (первичный абсолютный эритроцитоз) с необратимо возрастающим количеством эритроцитов, независимом от уровня эритропоэтина в крови. В лейкозных клетках фактически у всех пациентов обнаруживается приобретённая мутация гена Janus2 киназы (JAK2V617F) или функционально подобные JAK2 мутации, результатом которых является пролиферация не только эритроидной линии, но и гранулоцитарной и мегакариоцитарной линий, т. е. панмиелоз. Стадии ИП: Стадия 1 — малосимптомная, продолжительностью до 5 лет и более; стадия 2А — эритремическая, развёрнутая без миелоидной метаплазии селезёнки, продолжительностью 10–20 лет и более; стадия 2б — эритремическая с миелоидной метаплазией селезёнки; стадия 3 — постэритремической миелоидной метаплазии с миелофиброзом и без него. Клинические проявления — цианоз, головокружение, гипертонические кризы, головные боли — связаны с возрастанием массы циркулирующей крови в связи с усиленным эритропоэзом при трансформации желтого костного мозга в миелоидную ткань, опухолевой гиперплазией эритроидного ростка в костном мозге и экстрамедуллярных органах (печень, селезенка), с увеличением количества эритроцитов и других форменных элементов крови (полицитемическая гиперволемия), с повышением вязкости крови, замедлением кровотока, нарушением гемодинамики и развитием гипоксии, гепатомегалии, спленомегалии.

В гемограмме наблюдается панцитоз: эритроцитоз ( $6-12 \times 10^{12}/л$ ), гипохромия (высокая скорость использования железа, снижение его резервов), ретикулоцитоз, показатель гематокрита 60–80 %; нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, тромбоцитоз, увеличение содержания гемоглобина до 180–200 г/л, полихромазия, анизоцитоз, базофильная зернистость эритроцитов, нормобластоз, токсическая зернистость нейтрофилов, снижение СОЭ до 1 мм в час. В миелограмме — увеличение количества элементов эритроцитарной, гранулоцитарной и мегакариоцитарной линий.

Основные осложнения: тромбгеморрагический синдром, коронарная и церебральная ишемия, инсульты, центральные параличи, слепота (тромбоз вен сетчатки). Тромбозы абдоминальных вен дают симптоматику «острого живота».

*Эссенциальная тромбоцитемия* (синонимы: первичная тромбоцитемия, идиопатическая тромбоцитемия, геморрагическая тромбоцитемия, хронический

мегакариоцитарный лейкоз) — хроническая миелопролиферативная неоплазма с поражением на уровне стволовой клетки, протекающая с преимущественной пролиферацией мегакариоцитов и гиперпродукцией патологических тромбоцитов. Изменения периферической крови характеризуются значительным возрастанием количества тромбоцитов (до  $800,0 \times 10^9/\text{л}$  и более), лейкоцитозом, анемией. Нарушения кровообращения проявляются, с одной стороны, микроциркуляторными расстройствами, тромбозами артерий и вен, тромбоземболическими осложнениями с инфарктами мозга, миокарда с развитием синдрома портальной гипертензии, эритромелалгией — приступами острых болей в пальцах нижних и верхних конечностей, их отеком, чувством жара, покраснением кожи, повышенной агрегацией тромбоцитов в артериолах, что может осложниться гангреной пальцев. С другой стороны, возникают спонтанные кровотечения, кровоизлияния. Заболевание может также заканчиваться бластным кризом или острым мегакариоцитарным лейкозом.

#### **1.4.3.2. Хронический лимфоидный лейкоз**

*Хронический лимфоидный лейкоз (ХЛЛ) / мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (лимфома из малых лимфоцитов)* — это медленно прогрессирующее злокачественное заболевание системы крови, представляющее собой неоплазму периферических отделов иммунной системы, морфологическим субстратом которой являются первично активированные зрелые В-лимфоциты, не прошедшие дифференцировочную мутацию в герминативных центрах и не способные трансформироваться в иммуноглобулин-секретирующие плазмциты, с клональной экспансией опухолевых клеток костного мозга, периферической крови, селезенки, лимфатических узлов и других систем организма. Это обуславливает извращение и подавление гуморального иммунитета, что проявляется снижением содержания в крови иммуноглобулинов, способности к выработке антител и интерферона, уменьшением сопротивляемости к бактериальным и вирусным инфекциям, развитием аутоаллергических процессов, приводящих к аутоиммунной гемолитической анемии, тромбоцитопении и выраженной гранулоцитопении. Состояние больных осложняется тяжелыми инфекционными заболеваниями.

При отсутствии вовлечения в злокачественный процесс костного мозга данное заболевание именуется лимфомой с идентичными цитоморфологическими и иммунофенотипическими характеристиками. В клиническом течении ХЛЛ различают следующие стадии (по К. Раи): нулевая (0) — лимфоцитоз более  $15 \times 10^9/\text{л}$  в крови и более 40 % в костном мозге; I — абсолютный лимфоцитоз и увеличение лимфатических узлов; II — лимфоцитоз, спленомегалия (гепатомегалия) наряду с увеличением лимфоузлов; III — лимфоцитоз с уменьшением содержания Hb ниже 110 г/л наряду с увеличением лимфоузлов и органомегалией; IV — лимфоцитоз, тромбоцитопения (ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$ ), анемия, увеличение лимфатических узлов, гепатоспленомегалия).

Клетки ХЛЛ и мелкоклеточные лимфоцитарные лимфомы экспрессируют CD5 и CD23. Около 80 % случаев ХЛЛ имеет цитогенетические аномалии, определяемые FISH методом — флуоресцентной *in situ* гибридизации, из них в 50 % случаев ХЛЛ выявляются делеции 13q14.3, в 20 % случаев — трисомия 12 хромосомы, в остальных случаях — делеции 11q22-23, 17p13, 6q21, что открывает перспективы таргетной терапии и указывает на прогноз заболевания. С делецией

17p13, как правило, связано утяжеление течения заболевания и его исхода, а с делецией 13q14.3 — сравнительно благоприятные результат и исход лечения.

Картина крови при ХЛЛ характеризуется довольно часто лейкоэмическим характером лейкоза, с наличием в периферической крови большого количества зрелых лимфоцитов (до 90 % лейкоцитов), единичных молодых форм (пролимфоцитов, иногда лимфобластов), признаков прогрессирующей анемии и тромбоцитопении аутоиммунного генеза, выявление в мазках крови теней Боткина–Гумпрехта–Клейна, представляющих лизированные ядра (ядерный хроматин) разрушенных опухолевых лимфоцитов. Прогрессивно увеличивающееся количество лимфоцитов в периферической крови (экспансия опухолевыми В-лимфоцитами) связано с блоком апоптоза. Опухолевые лимфоциты, постепенно накапливаясь в кровеносном русле, вызывают расстройства кровообращения в жизненно важных органах (инфаркты, инсульты).

В терминальной стадии (бластного криза) внезапно нарастает содержание лимфобластов в костном мозге и в крови (более 30 %, до 90–100 %), возникают тяжелые инфекционные осложнения, часто летальные. Увеличение опухолевой массы свыше  $100 \times 10^9$ /л лимфоцитов требует проведения срочной химиотерапевтической (цитостатической) терапии. Тяжелейшие осложнения, вызванные тромбоцитопенией — профузные кровотечения — могут привести больных к гибели. В этой стадии наблюдается формирование бластных инфильтратов в лимфоузлах и множества инфильтративных очагов в экстранодальных тканях и органах с соответствующей симптоматикой поражения.

T-клеточные хронические лимфолейкозы (Т-ХЛЛ) встречаются крайне редко (менее 5 % всех случаев хронических лейкозов) и наблюдаются, главным образом, у пожилых пациентов 60–70 лет. Среди них: T-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, T-клеточный лимфоцитарный лейкоз с большими гранулированными лимфоцитами, а также близкие Т-ХЛЛ по иммунофенотипу NK-клеточные лейкозы, которые отличаются крайней агрессивностью течения, вовлечением в злокачественный процесс жизненно важных органов с неблагоприятным прогнозом.

#### **1.4.4. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ЛЕЙКОЗОВ**

Для выбора эффективных методов и средств лечения необходимо своевременно определить вид лейкоза, а также стадию и тяжесть заболевания.

Апробированные стандартные схемы лечения назначают с учетом особенностей течения заболевания, наследственности и конституции пациента.

Лечение лейкозов включает:

- применение специфических химиотерапевтических препаратов-цитостатиков;
- ослабление токсического действия цитостатиков;
- сопутствующая терапия, направленная на профилактику и терапию инфекционных осложнений (антибиотики, противогрибковые средства, поливитамины и др.);
- заместительная терапия путем трансфузии компонентов крови или стволовых кроветворных клеток;
- лучевая терапия;

- спленэктомия;
- симптоматическая терапия.

Достижения гематологии и молекулярной биологии позволили разработать методы патогенетической терапии ряда лейкозов: хронического миелоидного лейкоза, острого промиелоцитарного лейкоза.

Реабилитационная терапия сводится к поддерживающей, дезинтоксикационной и симптоматической терапии. Обязательно исключение физиотерапевтического лечения, а также витаминов и биостимуляторов.

Выздоровевшим считают больного, у которого имеется полная клинико-гематологическая ремиссия на протяжении 5 лет после завершения полного курса лечения, без случаев рецидивирования.

## 1.5. ПАТОЛОГИЯ ТРОМБОЦИТОВ

В плазме крови человека содержится  $150,0\text{--}450,0 \cdot 10^9/\text{л}$  тромбоцитов (PLT, platelet). Продолжительность их жизни составляет 8–11 дней.

Тромбоциты играют главную роль в поддержании нормальной жизнедеятельности и функции эндотелиальных клеток, прочности и полноценности стенок микрососудов и в осуществлении первичного гемостаза при повреждении этих сосудов. Изменения в системе тромбоцитов имеют место при целом ряде расстройств жизнедеятельности организма в целом и отдельных органов и систем в частности.

Выделяют следующие основные группы типовых видов нарушений и реактивных изменений в системе тромбоцитов:

- тромбоцитозы и тромбоцитопении — увеличение или уменьшение числа тромбоцитов в единице объема крови по отношению к норме;
- тромбоцитопатия — изменение функциональных свойств тромбоцитов (адгезии, агрегации, реакции освобождения);
- сочетание указанных отклонений.

### 1.5.1. ТРОМБОЦИТОЗЫ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

**Тромбоцитозы** (от греч. thrombos — сгусток, cytus — клетка, os — патологический процесс, заболевание) — патологические состояния, при которых количество тромбоцитов в крови более  $450 \cdot 10^9/\text{л}$ . Тромбоцитозы подразделяются на первичные (опухолевые, эссенциальные) и вторичные (реактивные и развивающиеся после спленэктомии).

*Первичные тромбоцитозы* возникают в результате клонального дефекта гемопоэтических стволовых клеток. Они могут быть либо симптомом миелопролиферативных неоплазм (хронический миелолейкоз, эритремия, миелофиброз и др.), либо самостоятельной нозологической формой (эссенциальная тромбоцитемия).

*Вторичные — реактивные тромбоцитозы* — это количественные, доброкачественные, неопухолевые изменения без нарушения морфологии и функции тромбоцитов. Их генез не связан с неопластическим поражением гемопоэтических клеток. Возникают они в результате воздействия лекарственных препаратов

(адреналин, норадреналин, винкристин, винбластин), при массивных кровотечениях, травмах, оперативных вмешательствах, острых и хронических инфекциях, болезнях соединительной ткани, гемолизе, хроническом дефиците в организме железа, физических нагрузках, стрессах, либо после спленэктомии.

Выделяют также *абсолютные* (истинные, пролиферативные) тромбоцитозы, характеризующиеся возрастанием числа тромбоцитов в крови в результате их повышенного образования, и *относительные* (ложные, непролиферативные). Последние не сопровождаются увеличением общего числа тромбоцитов в крови (перераспределительные и гемоконцентрационные тромбоцитозы).

### 1.5.2. ТРОМБОЦИТОПЕНИИ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

**Тромбоцитопении** — патологические состояния, при которых количество тромбоцитов в крови ниже  $150 \cdot 10^9/\text{л}$ . Тромбоцитопении могут являться самостоятельными заболеваниями или симптомами различных заболеваний, наследственно обусловленных или приобретенных. Они развиваются в результате подавления тромбоцитарного роста; интенсификации процесса разрушения тромбоцитов; вовлечения тромбоцитов в процесс генерализованного тромбообразования; повышенного депонирования тромбоцитов в селезёнке; массивных кровопотерь.

*Наследственные тромбоцитопении* подразделяются на обусловленные недостаточным числом мегакариоцитов в костном мозге (синдром Фанкони); обусловленные неэффективным тромбоцитопоезом вследствие дефекта синтеза тромбопоэтина или дистрофии мегакариоцитов (синдром «серых» тромбоцитов).

*Приобретенные тромбоцитопении* бывают костномозговые, обусловленные снижением интенсивности процесса продуцирования тромбоцитов в костном мозге: аплазия гемопоэза, воздействие ионизирующего излучения, химических веществ — бензола, уретана, антибиотиков, цитостатиков, алкоголя; замещение костного мозга опухолевой тканью (лейкозы, лимфомы метастазы солидных опухолей); неэффективный тромбоцитопоез ( $B_{12}$ -, фолиево-дефицитные анемии); обусловленные повышенной внекостномозговой деструкцией тромбоцитов: иммунные тромбоцитопении, (гаптенные, гетероиммунные, изоиммунные), аутоиммунные (идиопатические, при хроническом лимфоцитарном лейкозе/лимфоме) и неиммунные тромбоцитопении (при острых лейкозах, туберкулёзе, саркоидозе, малярии, брюшном тифе и др.); следствие механической травматизации тромбоцитов (катетеры, протезы клапанов сердца, экстракорпоральное кровообращение); обусловленные повышенным потреблением тромбоцитов: коагулопатии потребления (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, геморрагический васкулит и др.), тромбофилии; периферические, возникающие вследствие разведения и перераспределения.

*Иммунная тромбоцитопения потребления* — *иммунная тромбоцитопеническая пурпура* — группа заболеваний, обусловленных нарушением сосудистотромбоцитарного гемостаза, при которых снижается продолжительность жизни тромбоцитов в результате действия антител. Выделяют аутоиммунную и гаптенную формы тромбоцитопенической пурпуры.

*Аутоиммунные формы:* симптоматические (при системных заболеваниях соединительной ткани, хроническом лимфолейкозе, лимфогранулематозе, лимфомах и др.) и идиопатические (без связи с какими-либо предшествующими заболеваниями), например болезнь Верльгофа, характеризующаяся хроническим течением, обязательным наличием в костном мозге мегакариоцитоза, гигантских тромбоцитов и антитромбоцитарных антител.

*Гаптенковые формы* связаны с действием некоторых лекарственных средств (хинина, хинидина, препаратов золота и др.).

Для клинической картины характерны множественные петехиальные высыпания, синяки различной формы на коже; возможно кровоизлияние в головной мозг.

Тромбоцитопении проявляются уменьшением числа тромбоцитов в периферической крови и увеличением их размеров при нормальном количестве эритроцитов, Нв, лейкоцитов; увеличением длительности кровотечения; снижением степени ретракции сгустка крови; развитием геморрагического синдрома.

**Принципы терапии тромбоцитопений** включают этиотропный, патогенетический и симптоматический принципы.

*Этиотропный принцип* направлен на прекращение (минимизацию) патогенного действия факторов, вызвавших тромбоцитопению. Проводят спленэктомию, удаляют гемангиомы, исключают употребление алкоголя, контакт с химическими, лучевыми и др. патогенными факторами.

*Патогенетический принцип* предусматривает трансфузию тромбоцитов, пересадку костного мозга, лимфо- и плазмаферез (удаление из крови антитромбоцитарных антител и лимфоцитов), применение иммунодепрессантов, антикоагулянтов, антиагрегантов.

### **1.5.3. Тромбоцитопатии. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА.**

#### **ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ**

Тромбоцитопатии бывают наследственные (первичные), которые развиваются при генных дефектах: (тромбастения Глянцмана, болезнь Виллебранда, болезнь Бернара–Сулье) и приобретенные (симптоматические), вторичные.

*Этиология.* Наследственные и врожденные тромбоцитопатии обусловлены генетическими дефектами, ведущими к нарушению структуры мембран тромбоцитов, синтеза, депонирования и (или) выделения из них различных БАВ, а также расстройствами адгезии и (или) агрегации их друг с другом.

*Патогенез.* Патогенез первичных тромбоцитопатий, характеризующихся преимущественным нарушением «контактной» и адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов включает в себя одно или несколько звеньев, а именно:

– нарушение синтеза и (или) накопление в гранулах тромбоцитов АТФ, АДФ, серотонина, адреналина, фактора 3 тромбоцитов, фактора Виллебранда, кислых гидролаз и т. д.;

– расстройства механизма дегрануляции гранул тромбоцитов и реакции «высвобождения» тромбоцитарных БАВ в процессе взаимодействия тромбоцитов с агрегирующими факторами;

– аномалии физико-химических свойств и (или) биохимического состава и структуры мембран тромбоцитов.

Патогенез первичных тромбоцитопатий, характеризующихся преимущественным нарушением «свертывающей» (прокоагулянтной) активности тромбоцитов, связан со сниженным содержанием, малой активностью фосфолипидного фактора 3 тромбоцитов или с нарушением высвобождения этого фактора из клеток. У некоторых больных (например, при синдроме Вискотта–Олдриджа) отмечаются признаки одновременного нарушения как «контактной», так и «прокоагуляционной» активности тромбоцитов.

**Тромбастения Гланцмана** наследуется аутосомно-рецессивно, проявляется уже в раннем детском возрасте, характеризуется петехиально-экхимозным типом кровоточивости, склонностью к кровотечению из слизистых оболочек (носовые, маточные кровотечения, кровоизлияния в склеру и сетчатку глаза), длительными кровотечениями после удаления зуба или ЛОР-операций.

Развитие тромбоцитарной дисфункции обуславливается отсутствием или дефектом мембранного рецептора к фибриногену и гликопротеинам Пб–Ша. Это приводит к резкому снижению интенсивности процесса связывания фибриногена с мембраной тромбоцита, в результате чего нарушается агрегация тромбоцитов.

**Болезнь Виллебранда.** В основе развития заболевания лежит дефицит или функциональная неполноценность фактора Виллебранда (ФВ), наследуется заболевание аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью или (реже) — аутосомно-рецессивно.

Дефицит и (или) дефект структуры ФВ приводит к нарушению процесса адгезии тромбоцитов к коллагену сосудистой стенки и снижению интенсивности образования комплекса ФВ–ФVIII. Количество тромбоцитов нормальное.

Клиническая картина болезни разнообразна, зависит как от фенотипического проявления патологического гена, так и от физиологического статуса организма. Дефицит и (или) дефект структуры ФВ приводит к нарушению как сосудисто-тромбоцитарного, так и коагуляционного гемостаза. Характерен высокий риск профузных кровотечений при хирургических вмешательствах.

**Синдром (болезнь) Бернара–Сулье — синдром гигантских тромбоцитов.** При данной болезни в мембране тромбоцита отсутствует специфический гликопротеин, взаимодействующий с ФВ, ФVIII, ФV, ФIX и ристоцетином, а также повышается содержание сиаловых кислот, снижается электрический заряд. Это приводит к нарушению адгезионных свойств тромбоцитов. Болезнь наследуется аутосомно-рецессивно, характеризуется укорочением продолжительности жизни тромбоцитов при их нормальном процессе продуцирования в костном мозге, следствием чего является развитие умеренной тромбоцитопении.

Основным морфологическим критерием заболевания является наличие в крови гигантских тромбоцитов, достигающих 6–8 мкм (в норме — 2–4 мкм).

Клиническая картина характеризуется кровоточивостью петехиального типа, тяжесть которой варьирует в больших пределах — от относительно легких и латентных форм до тяжелых и даже фатальных случаев в зависимости от содержания аномальных тромбоцитов.

*Приобретенные (симптоматические), вторичные тромбоцитопатии* возникают при заболеваниях и синдромах (опухоли, ДВС-синдром, пороки сердца, уремия, иммунные тромбоцитопении, диффузные заболевания соединительной ткани, заболевания печени и почек, мегалобластные анемии, острые лейкозы, миелопролиферативные неоплазмы) и при воздействии различных биологических, физических, химических агентов (макроглобулины, IgA и IgG, ионизирующее излучение, дефицит аскорбиновой кислоты, избыток креатинина), а также лекарственных препаратов (аспирин, курантил, нестероидные противовоспалительные средства и др.).

*Патогенез.* Различают следующие основные звенья патогенеза тромбоцитопатий: нарушение процессов синтеза и накопления в гранулах тромбоцитов БАВ; расстройство процессов дегрануляции и высвобождения тромбоцитарных факторов в плазму крови; нарушение структуры и свойств мембран тромбоцитов.

Тромбоцитопатии проявляются геморрагическим синдромом, расстройствами микрогемодикуляции (капилляротрофическая недостаточность), изменениями свойств тромбоцитов (адгезивных, агрегационных, прокоагуляционных); дефектами гранул тромбоцитов — отсутствие или уменьшение их числа (например, при синдроме «серых» тромбоцитов), нарушениями высвобождения их содержимого, отклонением от нормы размера и формы мегакариоцитов и тромбоцитов, общеанемическим синдромом и др.

Лечение тромбоцитопатий сложное и у многих пациентов проводится пожизненно (особенно с наследственными формами патологии).

*Этиотропная терапия* направлена на защиту от факторов физического, химического, биологического характера, санацию патологических процессов, вызвавших тромбоцитопатию.

*Патогенетическая терапия* предполагает минимизацию нарушений адгезивной, агрегационной и прокоагулянтной активности тромбоцитов, что достигается введением проагрегантов, прокоагулянтов, переливание тромбоцитарной массы, белковых препаратов крови.

*Симптоматическая терапия* нацелена на нормализацию функций органов и тканей, нарушенных вследствие расстройств микрогемодикуляции, кровотечения и кровоизлияний (нормализуют реологические свойства крови, проводят коррекцию постгеморрагических состояний и др.).

## 1.6. ПАТОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА

**Гемостаз** (от греч. *haimia* — кровь, *stasis* — остановка) — биологическая система, обеспечивающая предупреждение и остановку кровотечения, восстановления сосудистой стенки, а также сохранение жидкого состава крови, локальный характер и обратимость тромбоза, достаточное кровоснабжение органов. Это единство двух противоречивых процессов предопределяет их взаимосвязь, взаимозависимость, взаимодействие и сопряженное участие в механизмах гемостаза. Различают три основных компонента гемостаза: *сосудистый* — гемостатические механизмы сосудистой стенки, обеспечивающие спазм поврежденного сосуда, запускающие процессы свертывания крови и тромбообразования; *кле-*



*точный* (тромбоцитарно-лейкоцитарный), включающий формирование белого тромба; *плазменный*, состоящий из системы свертывания, продуцирующей фибрин (необходимый для образования красных и смешанных тромбов) и противосвертывающей системы, включающей компоненты антикоагулянтной и фибринолитической.

Выделяют *первичный гемостаз* — *сосудисто-тромбоцитарный*, в котором ведущая роль принадлежит тромбоцитам и микрососудам; под ним понимается остановка кровотечения из мелких сосудов, диаметр которых не превышает 100 мкм и *вторичный* — *коагуляционный*, при котором определяющее значение имеют плазменные факторы, формируются фибриновые сгустки, образуется и закрепляется тромб в сосудах, происходит «борьба» с кровопотерей при повреждении более крупных артериальных и венозных сосудов, диаметр которых превышает 100 мкм. В осуществлении вторичного гемостаза принимают участие все звенья системы, главным образом, фибриновое.

Биологическая роль системы гемостаза состоит в обеспечении оптимальных реологических свойств крови и реализации процесса гемокоагуляции, адгезии, агрегации и активации форменных элементов крови с образованием тромба при повреждении стенок сосудов или сердца. Это предотвращает или уменьшает потерю крови организмом.

Нарушение равновесия в системе гемостаза может обуславливаться патологией тромбоцитов (тромбоцитозами, тромбоцитопениями, тромбоцитопатиями), плазменных систем (свертывающей системы, противосвертывающей системы, системы фибринолиза), сосудистой стенки (вазопатиями).

Основными проявлениями этой патологии являются: *геморрагический синдром* (геморрагическая гемостазиопатия), проявляющийся кровоточивостью — геморрагическим диатезом и *тромботический синдром* (тромботическая гемостазиопатия), проявляющаяся тромбообразованием различной локализации, а также их сочетанием — *тромбогеморрагическая гемостазиопатия* (ДВС-синдром).

### 1.6.1. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Геморрагический синдром (геморрагическая гемостазиопатия, геморрагический диатез) проявляется повышенной кровоточивостью, склонностью к кровотечениям, к кровоизлияниям, возникающим спонтанно или после незначительных травм и развивается в результате нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (васкулиты, тромбоцитопении, тромбоцитопатии, вазопатии) или нарушения коагуляционного гемостаза (коагулопатии). Различают несколько типов кровоточивости.

*Микроциркуляторный (капиллярный петехиально-синячковый)* тип характеризуется петехиальными высыпаниями, синяками и экхимозами на кожных покровах и слизистых оболочках; часто сочетается с повышенной кровоточивостью слизистых оболочек (носовые кровотечения, меноррагии). Возможны кровоизлияния во внутренние органы, в головной мозг. Этот тип кровоточивости характерен для тромбоцитопений и тромбоцитопатий.

*Гематомный* тип характеризуется болезненными кровоизлияниями в подкожную клетчатку, мышцы, крупные суставы, в брюшную полость и забрюшин-

ное пространство. Гематомы могут привести к сдавливанию нервов, разрушению хрящей и костной ткани, нарушению функций опорно-двигательного аппарата; иногда развиваются почечные и кишечно-желудочные кровотечения; характерны также длительные кровотечения при порезах, ранениях, после удаления зубов и хирургических вмешательств, часто приводящие к развитию анемии. Такой тип кровоточивости имеет место при некоторых наследственных нарушениях свертываемости крови (гемофилии А и В, выраженной недостаточности фактора VII), приобретенных коагулопатиях, и при передозировке антикоагулянтов.

*Микроциркуляторно-гематомный (смешанный)* тип характеризуется петехиально-синячковыми высыпаниями, сочетающимися с обширными плотными кровоизлияниями и гематомами; наблюдаются при наследственных (выраженная недостаточность факторов VIII и XIII, тяжёлая форма болезни Виллебранда) и приобретенных (ДВС-синдром, значительная передозировка прямых и непрямых антикоагулянтов) нарушениях.

*Васкулитно-пурпурный* тип проявляется геморрагическими или эритематозными (на воспалительной основе) высыпаниями; возможно развитие нефрита и кишечных кровотечений; наблюдается при инфекционных, токсических и иммунных васкулитах.

*Ангиоматозный* тип характеризуется повторными, строго локализованными и привязанными к локальной сосудистой патологии кровотечениями; имеет место при вазопатиях: телеангиэктазиях, ангиомах, артериовенозных шунтах.

#### **Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, его нарушения**

В механизме сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, остановки кровотечения важную роль играет спазм сосудов, функция эндотелия и тромбоцитов, последние играют главную роль в поддержании нормальной жизнедеятельности и функции эндотелиальных клеток и в осуществлении первичного гемостаза при повреждении сосудов. В месте повреждения стенки сосуда отмечается быстро возникающее скопление тромбоцитов и их взаимодействие с элементами субэндотелия — коллагеном и микрофибриллами и последующая адгезия тромбоцитов к поврежденным участкам сосудистой стенки. Адгезированные тромбоциты подвергаются структурно-функциональным изменениям, выделяя содержимое своих гранул (реакция освобождения). Наряду с адгезией происходит соединение тромбоцитов друг с другом с образованием конгломератов (образование агрегатов в связи с агрегацией) разной величины и плотности, что приводит к быстрому образованию тромбоцитарной пробки и остановке кровотечения в микрососудах. Индукторами агрегации служат тромбин, тромбоксан  $A_2$ , серотонин, вазопрессин, адреналин, норадреналин, арахидоновая кислота, коллаген,  $Ca^{2+}$  и др.

Одновременно развивается спазм поврежденного сосуда, что также способствует прекращению кровотечения. Спазм кровеносных сосудов осуществляется с участием нервно-рефлекторных и гуморальных механизмов. Под влиянием адреналина и норадреналина (медиаторов симпатической нервной системы, хромаффинной ткани надпочечников), вазопрессина (АДГ нейрогипофиза), ангиотензина II, тромбоксана  $A_2$  и серотонина, недостатка простаглицина ( $PgI_2$ ) сужаются сосуды различных органов и тканей. Совокупность этих процессов — спазм со-

судов и образование тромботического тромба и составляют сущность сосудисто-тромботического гемостаза.

### **Коагуляционный гемостаз, его нарушения**

Коагуляционный гемостаз (вторичный) реализуется с участием свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови.

Свертывающая система крови представляет собой ряд взаимосвязанных реакций, протекающих при участии протеолитических ферментов, плазменных белков (факторов свертывания) и обеспечивающих образование постоянного тромба. Коагулопатии бывают наследственными и приобретенными.

**Наследственные коагулопатии** — это заболевания, обусловленные дефицитом факторов VIII и IX, являются наиболее распространенными наследственными коагулопатиями (более 95 % случаев). Дефицит факторов VII, X, V, XI составляет до 1,5 %; дефицит других факторов (XII, II, I, XIII) встречаются крайне редко (в единичных случаях).

*Гемофилия А (дефицит фактора VIII)* — заболевание, наследуемое рецессивно, сцепленно с X-хромосомой. Болеют лица мужского пола (10 случаев на 100 тыс. мужчин).

Дефицит фактора VIII приводит к резкому увеличению времени образования протромбиназного комплекса, что сопровождается длительным, практически не прекращающимся кровотечением при незначительной травматизации сосудов (прикусывание языка, ушибы и т. д.). Для гемофилии А характерен гематомный тип кровоточивости.

При легкой форме заболевания кровотечения возможны лишь при значительных травмах или оперативных вмешательствах. Болезнь протекает субклинически и часто не диагностируется. При тяжелой или очень тяжелой форме (2 % и менее 1 % соответственно) развиваются рецидивирующие кровоизлияния в крупные суставы (гемартрозы), приводящие к анкилозированию; крупные меж- и внутримышечные, забрюшинные гематомы с последующей деструкцией мягких тканей, тяжелые и частые спонтанные кровотечения, упорные рецидивирующие желудочно-кишечные и почечные кровотечения.

*Гемофилия В (болезнь Кристмаса, дефицит фактора IX)*. Заболевание наследуется рецессивно, сцепленно с X-хромосомой. Данный дефект приводит к значительному замедлению формирования протромбиназного комплекса, что обуславливает развитие кровоточивости гематомного типа.

Клиническая картина гемофилии В такая же, как и гемофилии А, характеризуется кровотечениями (гемартрозы, гематомы).

*Гемофилия С (дефицит XI фактора)* наследуется аутосомно-рецессивно. Причем у гетерозигот кровотечения бывают незначительны; у гомозигот с дефицитом FXI осложнений, связанных с кровоточивостью, отмечается не много. Но при травме или хирургическом вмешательстве не исключено возникновение сильного кровотечения с формированием гемартроза и гематомы

*Парагемофилия (дефицит фактора V)* наследуется аутосомно-доминантно или аутосомно-рецессивно. Для заболевания характерен геморрагический синдром.

**Лечение** гемофилий сложное и недостаточно эффективное. Оно предполагает переливание нативной, антигемофильной плазмы, тромбоцитарной массы и

цельной свежей крови, введение препаратов, содержащих антигемофильный глобулин, а также витамины С, РР, В<sub>12</sub>, проведение плазмафереза и гемодиализа. Большое значение имеет профилактика гемофилий, основанная на медико-генетическом консультировании с целью выявления гетерозиготных носителей и установления риска рождения больного ребенка.

### **Приобретенные коагулопатии**

Сюда относят дессиминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), коагулопатии, связанные с появлением в крови иммунных ингибиторов факторов свертывания (в частности, к фактору VIII), с дефицитом или угнетением активности факторов протромбинового комплекса (II, V, VII, X) при заболеваниях печени, передозировке антагонистов витамина К, обтурационной желтухе.

*Диссеминированное внутрисосудистое свертывание, (ДВС-синдром)* — неспецифический общепатологический процесс, характеризующийся генерализованной активацией системы гемостаза, при котором происходит рассогласование систем регуляции агрегатного состояния крови. ДВС крови является наиболее значимым клиническим проявлением тромбогеморрагических состояний.

*Этиология.* Повреждение ткани и высвобождение ими факторов, стимулирующих гемостаз, активируют внешний механизм свертывания. Повреждение эндотелия сосудов запускает внутренний механизм свертывания.

Этиологическим фактором заболевания являются: генерализованные инфекции, септические состояния; шок любого происхождения; обширные хирургические вмешательства; злокачественные опухоли; обширные повреждения тканей, тканевая эмболия, ожоги; иммунные, аллергические и иммунокомплексные болезни; массивные кровопотери, трансфузии; отравления гемокоагулирующими змеиными ядами, химическими и растительными веществами, внутрисосудистый гемолиз любого происхождения; острые гипоксии, гипотермия, гипертермия с дегидратацией.

При ДВС-синдроме нарушается как сосудисто-тромбоцитарный, так и коагуляционный виды гемостаза. Пусковой механизм ДВС-синдрома — активация коагуляционного гемостаза. В конечной фазе ДВС развиваются 2, казалось бы, противоположных явления — повышенное тромбообразование и тяжелый геморрагический синдром (они имеют место в разных регионах сосудистого русла и в разное время, сменяя друг друга). Гиперкоагуляционная стадия ДВС-синдрома приводит к истощению фактора свертывания — гипокоагуляционной стадии ДВС-синдрома. Внутрисосудистое свертывание крови сменяется гипокоагуляцией и тяжелым геморрагическим синдромом.

*Патогенез.* В основе патогенеза ДВС-синдрома лежат следующие механизмы: системное поражение и неполноценность сосудистого эндотелия; активация свертывающей системы и тромбоцитов; первичная или вторичная депрессия противосвертывающей системы.

В ходе развития ДВС-синдрома выделяют 3 фазы (стадии): гиперкоагуляции, коагулопатии потребления, гипокоагуляции.

Стадия гиперкоагуляции и тромбообразования характеризуется активацией обоих путей свертывания крови — внешнего и внутреннего. Стадия коагулопатии потребления характеризуется повышенным потреблением и истощением

факторов свертываемости и тромбоцитов, развитием гипофибриногемией и недостаточности антикоагулянтов. Стадия гипокоагуляции проявляется геморрагическим синдромом. В этой стадии имеет место быстрое истощение компонентов свертывающей системы крови (тромбина и фибриногена), физиологических антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов C, S), снижение содержания тромбоцитов и усиленный фибринолиз.

В клинической картине ДВС-синдрома отмечают:

– в 1-й стадии — симптомы основного заболевания и признаки тромбогеморрагического синдрома (с преобладанием проявлений генерализованного тромбоза); гиповолемия, нарушение микроциркуляции, дисфункция и дистрофические изменения в органах;

– во 2-й стадии появляются признаки полиорганного повреждения и блокады системы микроциркуляции паренхиматозных органов, геморрагический синдром (петехиально-пурпурный тип кровоточивости);

– в 3-й стадии к указанным нарушениям присоединяются признаки полиорганной недостаточности (острая дыхательная, сердечно-сосудистая, печёночная, почечная, парез кишечника) и метаболические нарушения (гипокалиемия, гипопротеинемия, метаболический ацидоз, алкалоз), а также анемический синдром, геморрагический синдром по смешанному типу (петехии, гематомы, кровоточивость, кровоизлияния в жизненно важные органы);

– в 4-й стадии (при благоприятном исходе) основные витальные функции и показатели гемостаза постепенно нормализуются.

ДВС-синдром может протекать: молниеносно (от нескольких минут до нескольких часов или одних суток); остро (1–10 суток); подостро (до 1 месяца); хронически (более 1 месяца); рецидивирующе (волнообразно).

### **Принципы терапии**

*Этиотропная терапия* на устранение или снижение патогенного действия причинного фактора (например, антибактериальная терапия при сепсисе, ликвидация последствий гемолиза эритроцитов и т. д.

*Патогенетическое лечение* предусматривает коррекцию гемостаза (в фазу гиперкоагуляции вводят гепарин, в фазу гипокоагуляции — трансфузии плазмы, вводят тромбоцитарную массу. Проводят коррекцию КОС, нормализацию почечного кровотока.

*Симптоматическая терапия* имеет целью облегчение состояния пациента. Для этого устраняют неприятные, болевые, тягостные психоэмоциональные и другие ощущения.

## **1.6.2. ТРОМБОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

*Тромботический синдром* (тромботическая гемостазиопатия) проявляется тромбообразованием различной локализации. Для его реализации имеют значение:

- повреждения сосудистой стенки и утраты тромборезистентности эндотелия;
- тромбоцитарные и плазменные механизмы, дисбаланс между активностью свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической системами;
- замедления кровотока. Это так называемая триада Вирхова.

В процессе развития тромботического синдрома в различных участках сосудистого русла действуют специфические механизмы формирования тромбов, что обуславливает особенности клинических проявлений и исхода.

В частности тромбообразование в микроциркуляторном русле обуславливается, главным образом, повреждением эндотелия сосудов. Это проявляется как капиллярно-трофической недостаточностью, нарушением функции одного органа или полиорганной недостаточностью, что характерно (в различной степени тяжести) для тромботической тромбоцитопенической пурпуры, гемолитико-уремического синдрома, ДВС-синдрома, геморрагического васкулита (болезни Шенлейн–Геноха).

Тромбообразование в артериальных сосудах также обуславливается, главным образом, повреждением сосудистой стенки и проявляется ишемией органа или ткани развивающейся в результате частичной либо полной окклюзии питающей артерии или эмболизацией дистальных отделов сосудистого русла.

Это характерно для гипергомоцистемии, артериальной гипертензии, атеросклероза, гиперлипидемии, СД, ожирения, приёма оральных контрацептивов, для васкулитов и некоторых коагулопатий (гиперфибриногенемии, повышенного уровня фактора VII, антифосфолипидного синдрома и т. д.)

Тромбообразование в венозных сосудах обуславливается преимущественно, наследственным или приобретенным дисбалансом между системами коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза с преобладанием активности свертывающей системы крови, а также резким замедлением кровотока.

К наследственным нарушениям, приводящим к венозному тромбозу относятся дефицит антитромбина III, протеинов C или S, резистентность к активированному протеину C (АПС-резистентность), аномальные плазминоген и тромбомодулин, гипергомоцистемия и др.

Приобретенные нарушения возникают при обширных хирургических вмешательствах, травмах, злокачественных новообразованиях, антифосфолипидном синдроме, беременности и послеродовом периоде, приёме оральных контрацептивов и эстрогенотерапии и т. д.

Иммобилизация (в том числе, после операций), ожирение, сердечная недостаточность, дегидратация, повышенная вязкость крови (полицитемия), беременность, варикозное расширение вен являются факторами, обуславливающими локальный или общий венозный застой.

Венозный тромбоз проявляется тромбофлебитами вен нижних конечностей и последующей тромбоэмболией лёгочной артерии (до 90 % случаев — при наследственных нарушениях коагуляционного гемостаза).

*Патология противосвертывающей системы.* Одной из причин тромботического синдрома является дефицит естественных антикоагулянтов, приводящих к снижению антикоагуляционной активности крови. К факторам противосвертывающей системы крови относятся ингибиторы протеиназ. Основные из них: антитромбин III (гепариновый фактор I); гепариновый кофактор II; альфа-1-антитрипсин; альфа-2-макроглобулин и др. Дефицит тех или иных из указанных факторов обуславливает нарушения функции противосвертывающей системы. Эта патология может быть наследственной и приобретенной.

Врожденный дефицит факторов противосвертывающей системы, и, прежде всего, антитромбина III, клинически проявляется развитием венозного тромбоза, резистентного к антикоагуляционной терапии. У большинства больных с наследственным дефицитом факторов противосвертывающей системы тромбоз вен нижних конечностей приводит к тромбоэмболии легочной артерии.

К приобретенным нарушениям относится *антифосфолипидный синдром*, при котором в крови появляются антифосфолипидные антитела класса Ig G, A и M. Различают первичный и вторичный антифосфолипидный синдром.

Первичный имеет место при отсутствии какого-либо основного заболевания. Он встречается редко. Чаще развивается вторичный антифосфолипидный синдром, что происходит при аутоиммунных системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), злокачественных новообразованиях, СПИДе и других вирусных и бактериальных инфекциях.

Клиническая картина проявляется венозным тромбозом (тромбоз глубоких вен нижних конечностей, лёгочная эмболия.).

Артериальный тромбоз проявляется поражением артерий, особенно коронарных, церебральных, реже — периферических. Развиваются преходящие ишемические приступы, нарушается зрение, наступает временная слепота, одиночные или рецидивирующие инфаркты мозга. При беременности высок риск выкидыша.

### **1.6.3. НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА СОСУДИСТОГО (ВАЗОПАТИИ) И СМЕШАННОГО ГЕНЕЗА**

Выявляют наследственные и приобретенные вазопатии. Первые проявляются ангиоматозным, вторые — васкулитно-пурпурным типом кровоточивости.

**Болезнь Рандю–Ослера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия)** — наиболее часто встречающаяся наследственная вазопатия наследуется по аутосомно-доминантному типу с различной пенетрантностью. При этом сниженное содержание коллагена в субэндотелиальном слое сосудистой стенки обуславливает очаговое истончение и расширение просвета микрососудов и неполноценный сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. В таких случаях причинами кровоточивости являются низкая резистентность, лёгкая ранимость сосудистой стенки, дисфункция эндотелия в местах ангиоэктазии, а также нарушение агрегационной функции тромбоцитов. Характерны кожные проявления: телеангиоэктазии в виде неправильной формы пятнышек, сосудистых пучков, ярко-красных круглых или овальных узелков. Они начинают формироваться к 6–10 годам жизни на крыльях носа, слизистых носа, губ, языка, коже волосистой части головы.

С возрастом число и степень их распространенности возрастает, кровоточивость возникает чаще и протекает тяжелее. На слизистых оболочках внутренних органов возникают рецидивирующие носовые, лёгочно-бронхиальные, желудочно-кишечные кровотечения из телеангиоэктазий, образуются артериовенозные аневризмы в сосудах лёгких, печени, почках, селезёнке. Характерны также постгеморрагическая анемия, развивающаяся в результате упорных кровотечений из телеангиоэктазий слизистых и кровоизлияний во внутренние органы. Отмечаются: неполноценность мезенхимальных тканей, которая проявляется по-

вышенной растяжимостью кожи («резиновая кожа»), слабостью связочного аппарата (привычные вывихи, пролабирование клапанов сердца).

Со стороны крови обнаруживается картина постгеморрагической анемии, умеренная гиперкоагуляция, тромбоцитоз; при множественных телеангиоэктазиях — тромбоцитопения.

**Болезнь Шёнляйна–Геноха (приобретенный геморрагический иммунный микротромбоваскулит)** — одно из самых распространенных геморрагических заболеваний. В основе его развития лежит множественный микротромбоваскулит, который поражает сосуды кожи и внутренних органов. Болезнь чаще встречается в детском возрасте. Она может быть спровоцирована инфекционными (вирусные, бактериальные, чаще стрептококковые инфекции) и неинфекционными факторами (прививки, лекарственные препараты, пищевые аллергены, паразитарные инвазии, холод).

В основе патогенеза заболевания лежит иммуннокомплексное воспаление сосудистой стенки. Иммунные комплексы фиксируются в стенках сосудов и активируют систему комплемента, процессы деструкции стенки сосуда с проявлениями в виде геморрагической сыпи (геморрагический синдром) и внутрисосудистым свертыванием крови (тромботический синдром). Одновременно ингибируется процесс фибринолиза.

Для клинической картины заболевания характерны: кожные проявления: симметричное поражение конечностей, разгибательных поверхностей рук, ягодиц папулезно-геморрагической сыпью, возвышающейся над поверхностью кожи (пальпируемая пурпура), что может осложниться центральными некрозами и покрытием корочками; суставной синдром: боли разной интенсивности в крупных суставах (коленных, голеностопных); абдоминальный синдром: сильные, постоянные или схваткообразные боли в животе, обусловленные кровоизлияниями в стенку кишки, геморрагиями в субсерозный слой и брыжейку, что может сопровождаться кровавой рвотой, меленой, появлением свежей крови в кале, осложнениями такими как инвагинация, перфорация кишечника, перитонит; почечный синдром: развивается по типу острого или хронического гломерулонефрита, возможно развитие нефротического синдрома; неврологические проявления: головные боли, менингеальные симптомы, эпилептиформные припадки; лёгочные проявления, поражения сосудов лёгких, обуславливающие тяжёлое (иногда смертельное) кровотечение. В крови обнаруживается умеренный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, при обильных кровотечениях — картина острой постгеморрагической анемии, содержание тромбоцитов увеличено или в пределах нормы, СОЭ ускорена, сдвиг в сторону гиперкоагуляции. При иммунологическом исследовании обнаруживается повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов и IgA.

#### **1.6.4. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА**

В лечении разнообразных видов расстройств выделяют *этиотропный*, *патогенетический* (заместительный, стимулирующий, тормозной корригирующий), *саногенетический* и *симптоматический* принципы.



Назначать конкретные лечебные мероприятия (способы, средства, курсы и др.) необходимо с учетом вида, стадии развития, особенностей этиологии, патогенеза, клинических проявлений той или иной конкретной патологии системы гемостаза, сопутствующих заболеваний и общего состояния организма больного.

## **1.7. НАРУШЕНИЯ ОБЪЕМА КРОВИ И СООТНОШЕНИЯ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ И ПЛАЗМЫ КРОВИ**

### **1.7.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ ОБЪЕМА КРОВИ**

Общий объем крови у взрослого человека составляет 5–8 % массы тела, т. е. в среднем 4,5–5 л. Форменные элементы составляют в среднем 36–48 % от общего объема крови (гематокрит, или гематокритное число — отношение объема форменных элементов крови к объему плазмы; у мужчин колеблется в пределах 40–48 %, у женщин — 36–42 %). При разнообразных патологических процессах и заболеваниях может изменяться как общий объем крови, так и соотношение форменных элементов и плазмы. Общий объем крови может снижаться и развиваться *гиповолемия* или повышаться — развиваться *гиперволемия*.

Как нормо-, так гипо- и гиперволемия могут быть трех типов: простая (нормоцитемическая), олигоцитемическая и полицитемическая.

*Нормоволемия* (от лат. *norma* — образец, *volumen* — объем и греч. *haima* — кровь) — состояние, при котором сохраняется нормальный объем крови, но изменяется соотношение форменных элементов и плазмы.

*Простая нормоволемия* — состояние, при котором имеет место нормальный объем крови и нормальное соотношение форменных элементов и плазмы (показатель гематокрита колеблется от 38 до 48 %).

*Олигоцитемическая нормоволемия* (гемодилуция) характеризуется нормальным объемом крови при уменьшении числа форменных элементов (главным образом эритроцитов), что сопровождается падением величины гематокрита ниже 36 %. Возникает при массивном гемолизе эритроцитов, угнетении гемопоэза, после острой потери крови, когда объем крови быстро нормализуется за счет поступления тканевой жидкости в сосуды, а число эритроцитов еще остается сниженным. Проявляется это состояние гипоксией.

*Полицитемическая нормоволемия* (гемоконцентрация) характеризуется нормальным общим объемом крови при увеличении числа форменных элементов более 48 %. Причинами ее могут быть хронические гипоксические состояния. Проявляется расстройствами микроциркуляции в связи со сгущением крови, повышением ее вязкости, образованием тромбов, приводящим к замедлению кровотока, снижению интенсивности транскапиллярного обмена.

*Гиперволемия* (от греч. *hyper* — над, сверх нормы, *volumen* — объем и греч. *haima* — кровь) — состояние, характеризующееся увеличением общего объема крови и чаще всего нарушением соотношения форменных элементов и плазмы.

*Простая (нормоцитемическая) гиперволемия* — увеличение общего объема крови при сохранении нормального процентного соотношения плазмы и форменных элементов. Встречается в течение короткого времени при переливании больших объемов донорской крови, при большой физической нагрузке, при ост-

рых гипоксиях, в начале действия высокой температуры окружающей среды, когда в кровеносное русло из депо поступает депонированная кровь, а из тканей — межклеточная жидкость. Такое состояние может привести к снижению сосудистого тонуса, перегрузке сердца, развитию сердечной недостаточности.

*Олигоцитемическая гиперволемиа (гидремиа)* — увеличение объема крови за счет преимущественного возрастания ее жидкой части, при этом показатель гематокрита ниже 36 %. Возникает при нарушении выделительной функции почек и задержке жидкости в кровеносном русле, патологической жажде, избыточном введении физиологического раствора или кровезаменителей, при гиперпродукции антидиуретического гормона. В результате может наступить расстройство кровообращения вследствие перерастяжения сосудов, полостей сердца и нарушения микроциркуляции.

*Полицитемическая гиперволемиа* проявляется увеличением ОЦК преимущественно за счет форменных элементов (эритроцитов), в связи с чем показатель гематокрита превышает 48 %. Возникает при переливании эритроцитарной массы, часто имеет место при пороках сердца, хронической недостаточности кровообращения, альвеолярной гиповентиляции, снижении кислородной емкости крови и эффективности биологического окисления, экзогенной (гипо- и нормобарической) гипоксии, а также при эритремии (болезни Вакеза) — патологии крови опухолевой природы с преимущественным поражением красного ростка костного мозга (см. ниже). Заболевание сопровождается повышением вязкости крови, артериального давления, увеличением нагрузки на сердце с последующей гипертрофией левого желудочка и др.

*Гиповолемиа* (от греч. *hupo* — под, ниже нормы, *volumen* — объем и греч. *haima* — кровь) — состояние, характеризующееся уменьшением общего объема крови и нарушением соотношения форменных элементов и плазмы.

*Простая гиповолемиа* (нормоцитемическая) в большинстве случаев проявляется уменьшением ОЦК при нормальном гематокрите. Причинами являются острые кровотечения, шоковые состояния, коллапс. В последних двух случаях происходит депонирование значительного количества крови в венозных (емкостных) сосудах и значительное снижение ОЦК. Опасность состояния заключается в снижении АД, нарушении периферического кровотока, приводящих к гипоксии и нарушению обмена веществ в тканях.

*Олигоцитемическая гиповолемиа* характеризуется уменьшением общего объема крови с преимущественным снижением числа форменных элементов и снижением гематокрита ниже 36 %. Наблюдается сразу после потери крови, когда ее поступление из депо и тканевой жидкости еще не устраняет гиповолемию, а выход клеток крови из органов гемопоэза — дефицит эритроцитов, а также при массивном гемолизе эритроцитов или подавлении их образования в костном мозге. Проявляется расстройством кровообращения в различных сосудах, снижением кислородной емкости крови.

*Полицитемическая гиповолемиа* (ангидремиа) имеет место при снижении общего объема крови вследствие преимущественного уменьшения объема плазмы, уровень гематокрита при этом превышает нормальный. Наиболее частыми причинами этого состояния являются различные формы дегидратации; неукротимая рвота, профузные поносы, полиурия, повышенное потоотделение, обшир-

ные ожоги, водное голодание, гипертермия, несахарный диабет и др. Наблюдаются расстройства центральной, органотканевой и микрогемодициркуляции.

Наибольшее клиническое значение из всех указанных состояний имеет кровопотеря.

### **1.7.2. КРОВОПОТЕРЯ: ПРИЧИНЫ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ПРОЯВЛЕНИЯ И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ**

*Кровопотеря* — патологическое состояние, возникающее в результате утраты части крови (кровотечение), ведущее к выраженным расстройствам жизнедеятельности организма. Причинами кровотечения могут быть:

- разрыв сосуда (механическое повреждение) — *hemorrhagia per rhexin*;
- разрушение стенки сосуда патологическим процессом (язва желудка, опухоль, атеросклероз крупных сосудов) — *hemorrhagia per diabrosin*;
- повышение проницаемости сосудистой стенки (лучевая болезнь, гематосаркома, экстрамедуллярные очаги кроветворения, некоторые инфекционные процессы) — *hemorrhagia per diapedesin*.

Характер течения и исход кровопотери определяют следующие факторы:

- объем потерянной крови. Потеря крови до 15–22 % ОЦК считается легкой, малоопасной, компенсируется включением экстренных механизмов компенсации. При потере до 25–35 % ОЦК (средняя тяжесть) происходят выраженные расстройства центральной, органотканевой и микрогемодициркуляции. Тяжелая степень развивается при потере 50 % и выше от общего объема крови, она может оказаться смертельной;

- скорость кровотечения. Чем она меньше, тем менее выражены расстройства жизнедеятельности. Внезапная острая потеря 50 % крови является смертельной, а умеренная (в течение нескольких дней) утрата такого же объема крови может и не привести к смертельному исходу, т. к. успевают включиться приспособительные реакции. Острые потери крови до 25–50 % ОЦК считаются угрожающими для жизни, могут привести к развитию геморрагического шока;

- реактивность организма (возраст, пол, тип высшей нервной деятельности, функциональное состояние коры больших полушарий в момент кровотечения, соотношение свертывающей и противосвертывающей систем крови и др.). Устойчивость к потере крови снижается в состоянии глубокого наркоза, при болевом раздражении, при предварительном перегревании или охлаждении. Сочетание указанных раздражителей с потерей крови может оказаться чрезмерно сильным для ЦНС, быстро привести к истощению клеток коры больших полушарий головного мозга и подкорковых центров. Женщины менее чувствительны к потере крови, взрослые переносят ее легче, чем дети, повторная потеря небольших объемов крови может оказывать «тренирующий» эффект, повышать резистентность организма к потере крови.

Изменения в организме при кровопотере условно делят на три стадии: начальную, стадию компенсации и терминальную.

Начальная стадия характеризуется уменьшением ОЦК, развитием простой гиповолемии, снижением притока венозной крови к сердцу, ударного и минутного выброса крови сердцем, падением уровня АД, перфузионного давления

в сосудах органов и тканей, развитием капилляротрофической недостаточности, циркуляторной гипоксии, нарушением энергетического и пластического обеспечения клеток.

Описанные изменения являются сигналом для включения и активации защитно-приспособительных реакций и перехода процесса во вторую (компенсаторную) стадию. Запускаются срочные и несрочные механизмы компенсации. Сразу после острой потери крови, на фоне вызванного ею стресса, включаются срочные гемодинамические механизмы компенсации. Вследствие раздражения рецепторных сосудистых зон, повышения тонуса СНС возникает рефлекторный спазм мелких артерий и артериол, повышается сопротивление в сосудах внутренних органов (кроме головного мозга и сердца) и кожи, уменьшается кровоснабжение кожи, мышц, внутренних органов, что способствует поддержанию кровотока в сердце и головном мозге (централизация кровообращения).

Происходит выход крови из депо в кровеносное русло, в результате чего повышается АД и частично восстанавливается ОЦК. В связи с активацией в условиях гипоксии симпатoadреналовой системы и снижением сердечного выброса происходит рефлекторное повышение частоты и усиление сокращений сердца, что частично увеличивает сердечный выброс, а также рефлекторное учащение и углубление дыхания, способствующее устранению дефицита кислорода в организме. Вследствие усиления диссоциации оксигемоглобина при развившемся ацидозе повышается способность гемоглобина присоединять кислород и отдавать его тканям, увеличивается коэффициент утилизации кислорода.

Параллельно с гемодинамической компенсацией включается гидремическая компенсация. Снижение ОЦК активирует синтез и секрецию ядрами гипоталамуса фактора, стимулирующего продукцию альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников, что ведет к активации реабсорбции ионов натрия в дистальных отделах почечных канальцев и повышению осмотического давления плазмы крови (волюм-рефлекс). Гиперосмия крови «включает» осморефлекс: возбуждение осморецепторов сосудистого русла активирует нейросекрецию АДГ в гипоталамусе, транспорт его в заднюю долю гипофиза и затем в кровь. АДГ повышает проницаемость стенок почечных канальцев для жидкости, и она поступает в кровь по градиенту осмотического давления (гипернатриемия). Одновременно по градиенту осмотического давления происходит ток жидкости из клеток в межклеточное пространство, а затем в лимфатические капилляры и в кровь (аутогемодилюция). Происходит разжижение крови и повышение ОЦК (олигоцитемическая нормоволемия или гиповолемия). Повышается свертываемость крови, что способствует прекращению кровотечения. Повреждение сосудистой стенки, наблюдающееся при кровотечении, сопровождается активацией тромбоцитарного и плазменного компонентов гемостаза, а снижение АД может привести к остановке периферического кровотока, стазам крови в системе микроциркуляции с последующим развитием ДВС-синдрома.

Несрочные механизмы компенсации проявляются в более поздние сроки. К ним относится усиление эритропоеза под влиянием увеличенной продукции эритропоэтина. На 4–5-е сутки после кровотечения в периферической крови появляются регенеративные формы эритроцитов (ретикулоцитов и др.), стимули-

руется также пролиферация и созревание клеток лимфоцитарного и тромбоцитарного ростка гемопоэза (костномозговая компенсация). Белковый состав крови начинает увеличиваться через 2–3 дня после кровотечения за счет мобилизации тканевых ресурсов, но нормализация его наступает на 8–10 день за счет увеличения синтеза белков в печени (белковая компенсация).

Терминальная стадия кровопотери может наступить при недостаточности приспособительных реакций, связанной с тяжелыми заболеваниями, при действии неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов, обширной травме, острой массивной кровопотере, превышающей 50–60 % ОЦК и отсутствии лечебных мероприятий. Смерть при кровопотере наступает от паралича дыхательного центра, сопровождающегося иногда одновременной остановкой сердца.

Основное значение принадлежит гипоксии, вызывающей нарушение обмена в клетках ЦНС, коры больших полушарий, а затем и в подкорковой области, истощение центров и глубокое парабактериальное торможение, паралич жизненно важных центров, смерть организма.

### **Принципы терапии кровопотери**

Коррекция кровопотери основана на этиотропном, патогенетическом и симптоматическом принципах.

Для остановки кровопотери (*этиотропный принцип*) воздействуют на причину — необходимо восстановить целостность стенки сосуда, повысить свертываемость крови.

*Патогенетический принцип* включает следующие мероприятия:

- восстановление ОЦК (переливание плазмы, плазмозаменителей и др.);
- нормализация микроциркуляции (переливание плазмозаменителей, физиологического раствора и т. д.);
- нормализация водного, белкового и ионного баланса и кислотно-основного состояния.

*Симптоматическое лечение* включает мероприятия, направленные на нормализацию функций сердечно-сосудистой системы, внешнего дыхания, почек, печени и др.

## РАЗДЕЛ 2

# ПАТОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Сердечно-сосудистая система, включающая сердце, сосуды, кровь и лимфу, обеспечивая главные потребности органов и тканей по доставке кислорода, субстратов и выводу метаболитов, является ведущей не только исполнительной и интегрирующей системой целостного организма, но и системой обеспечивающей все его ткани и органы. Учитывая значимость системы для жизнедеятельности организма можно уже судить о последствиях её патологии. Заболевания системы кровообращения стоят на первом месте среди причин инвалидизации и смертности людей в XXI столетии. В мире насчитывается более миллиарда больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, из них ежегодно умирает более миллиона человек. Широкая распространённость данной тяжёлой патологии и высокий уровень смертности от неё в значительной мере обусловлены высокой частотой различных форм заболеваний сердца и прежде всего ИБС. Нарушение функции сердца, сосудистого тонуса или количества и качества крови могут привести к недостаточности кровообращения.

### 2.1. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КРОВООБРАЩЕНИЯ

*Недостаточность кровообращения* — это такое состояние, при котором сердечно-сосудистая система не обеспечивает адекватное кровоснабжение органов и тканей, а с ним доставку с кровью кислорода и субстратов метаболизма, а также транспорт от тканей углекислого газа и метаболитов.

К типовым формам патологии сердечно-сосудистой системы относятся нарушения центрального (патология сердца и магистральных сосудов) и периферического кровообращения (включая нарушение микроциркуляции).

*Причинами* недостаточности кровообращения могут быть:

- расстройства сердечной деятельности;
- нейрогуморальные нарушения регуляции сосудистого тонуса;
- поражение сосудистой стенки;
- гиповолемия;
- изменения реологических свойств крови;
- повреждение миокарда (в том числе при травмах);
- патология легких (эмфизема и др.);
- патология печени (цирроз печени и др.);
- патология почек (нефриты и др.).

*Факторы риска* недостаточности кровообращения (и других заболеваний сердца и сосудов) — это факторы, определяющие высокий уровень заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии. ВОЗ выделила более 100 факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие одного из них увеличивает вероятность возникновения заболевания в 2 раза, а сочетание факторов — в 10–12 раз.

Существуют две основные *классификации факторов риска*.

1. По первичности воздействия факторов на сердце и сосуды:

– первичные (или социально-культурные): несбалансированное питание и переизбыток, курение, злоупотребление алкоголем, гиподинамия, психоэмоциональное перенапряжение (стрессы эмоционально негативной окраски);

– вторичные — это заболевания или синдромы патологических расстройств, способствующие развитию сердечно-сосудистой патологии: гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, СД, аутоиммунные болезни и др.

2. По возможности воздействия на указанные факторы риска:

– неуправляемые (возраст, пол, наследственность);

– управляемые (все остальные факторы риска).

Экспертный комитет ВОЗ для организации профилактических мероприятий по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями выделил следующие основные факторы риска: нерациональное питание, гиперхолестеринемия, повышение АД, курение, недостаточная физическая активность, злоупотребление алкоголем, стрессы, оральное применение контрацептивов, СД. Знание факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний позволяет предупреждать или уменьшать их частоту. Недостаточность кровообращения является одной из наиболее частых причин смерти от сердечно-сосудистой патологии.

*Виды недостаточности кровообращения.*

*По течению:*

– острая (развивается в течение нескольких часов и суток);

– хроническая (развивается на протяжении многих месяцев и лет).

*По механизмам развития:*

– сердечная;

– сосудистая;

– смешанная (сердечно-сосудистая).

*По компенсированности:*

– компенсированная (признаки недостаточности появляются при физической нагрузке, в покое отсутствуют);

– некомпенсированная (признаки недостаточности обнаруживаются в покое).

*По распространенности:*

– общая;

– регионарная (недостаточность коронарного, мозгового, почечного, печеночного кровообращения).

*По выраженности признаков недостаточности кровообращения:* I, II, III степень.

**Острая недостаточность кровообращения** в свою очередь подразделяется:

– на острую сердечную недостаточность (левожелудочковая, правожелудочковая, тотальная, гиподиастолическая недостаточность при пароксизмальной тахикардии, выраженной брадикардии и др.);

– острую сосудистую недостаточность (шок, коллапс, обморок).

К наиболее частым причинам острой недостаточности кровообращения относятся инфаркт миокарда, мерцательная аритмия, острая кровопотеря.

Хроническая недостаточность кровообращения развивается при прогрессировании заболеваний системы кровообращения: миокардиодистрофии, кардиосклероза, атеросклероза, пороков сердца, артериальной гипо- и гипертензии, ИБС и др. По течению выделяют три стадии в развитии хронической недостаточности кровообращения (по Н. Д. Стражеско, В. Х. Василенко). *Первая стадия* (начальная, скрытая, латентная, компенсированная) характеризуется снижением фракции сердечного выброса, появлением одышки, тахикардии, утомляемости при физической нагрузке. *Вторая стадия* (субкомпенсации, признаки недостаточности имеются уже и в покое) делится на две подстадии: для 2-А стадии характерно нарушение гемодинамики только в одном круге кровообращения (в большом или малом); во 2-Б стадии развиваются застойные явления в обоих кругах кровообращения. Работоспособность резко ограничена. В *третьей стадии* (декомпенсации, терминальной, дистрофической) отмечается развитие необратимых нарушений в органах и тканях, потеря работоспособности, сердечная кахексия. Характеризуется значительными нарушениями сердечной деятельности и гемодинамики в покое. В настоящее время также используется классификация хронической недостаточности кровообращения Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА), согласно которой различают четыре функциональных класса недостаточности кровообращения.

1-й класс — отсутствует дискомфорт и нет ограничений физической активности. Одышка возникает только при подъеме по лестнице на уровне третьего этажа.

2-й класс — умеренный дискомфорт и легкое понижение физической активности. В покое признаки проходят, но появляются при обычной нагрузке.

3-й класс — выраженный дискомфорт и резкое ограничение физической активности. Признаки недостаточности кровообращения появляются при незначительной нагрузке.

4-й класс — невозможность выполнять минимальную физическую работу.

*Кардиальная (сердечная) недостаточность кровообращения.* Основной причиной кардиальной недостаточности кровообращения является нарушение насосной функции сердца. Она развивается в результате нарушений его сократительной, а также ритмической функций. Основными механизмами сердечной недостаточности этого вида являются:

– первичное уменьшение силы сокращения (при миокардитах, кардиосклерозах, инфаркте миокарда, дилатационной кардиомиопатии);

– вторичное падение сократительной функции от перегрузки (при гипертониях, пороках сердца, артериовенозных аневризмах, обструктивной кардиомиопатии);

– нарушения ритмической функции сердца (при тахиаритмиях, в случае если диастолический период укорачивается настолько, что не успевает осуществляться адекватное наполнение сердца, и отдых его страдает; при резких брадикардиях, когда в результате продолжительной диастолы в сосудистой системе падает давление).

Кардиальная недостаточность кровообращения может реализоваться:

– вследствие падения выброса крови из пораженного желудочка (так называемая «недостаточность выброса»);



– за счет увеличения венозного давления и венозного объема крови в системе притока крови к пораженному желудочку (так называемая «застойная недостаточность»). Часто эти оба варианта сочетаются.

Кардиальная недостаточность кровообращения часто возникает при слабости одного из желудочков и, соответственно, выделяют левожелудочковую или правожелудочковую недостаточность.

*Сосудистая недостаточность* является другим видом недостаточности кровообращения. При такой форме первичные изменения возникают в системе циркуляции крови. Основными механизмами является уменьшение МОК с падением притока крови к сердцу. Сосудистая недостаточность может развиваться:

- вследствие нарушения регуляции просвета и проницаемости периферических сосудов (при шоке, коллапсе, обмороке);
- при потере большого количества жидкости, ведущей к падению объема циркулирующей крови (при кровопотерях, ожогах, холере и др.);
- при блокаде венозного притока (при перикардитах, тромбоэмболии крупного ствола легочной артерии).

Во всех этих случаях МОК снижается, падает давление в артериальной системе, рано появляется гипоперфузия тканей с нарушением тканевого кислородного обеспечения, что ведет к гипоксии, метаболическому ацидозу. Насосная функция сердца при этих условиях недостаточно эффективна в связи с малым венозным возвратом. *Хроническая сосудистая недостаточность* возникает сравнительно редко и обусловлена преимущественно длительным уменьшением тонуса главным образом вен большого круга кровообращения с развитием застойных явлений, гипоксии и отеков мягких тканей.

## 2.2. СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

*Сердечная недостаточность* — типовая форма патологии, при которой нагрузка на сердце, превышает его способность совершать работу, т. е. это состояние, при котором сердце не обеспечивает потребности органов и тканей в адекватном кровоснабжении и характеризуется снижением резервных сократительных возможностей сердца. Проявляется сердечная недостаточность уменьшением (по сравнению с необходимым) сердечного выброса и циркуляторной гипоксией.

*Этиология сердечной недостаточности.* Сердечная недостаточность может быть вызвана:

- непосредственным повреждением миокарда: физические факторы (сдавление сердца экссудатом, кровью, опухолью, повреждение электротоком, механическая травма); химические факторы (токсические химические соединения, дефицит кислорода, недостаток субстратов для метаболизма); биологические факторы (высокие уровни БАВ — КА, тироксина и др.; эндокринопатии, дефицит ферментов, витаминов, длительная ишемия, миокардиты, кардиомиопатии);
- функциональной перегрузкой сердца: факторы, увеличивающие преднагрузку (перегрузка объемом — гиперволемия, полицитемия, недостаточность клапанов сердца, гемоконцентрация); факторы, увеличивающие постнагрузку

(перегрузка давлением — артериальные гипертензии, стенозы клапанных отверстий сердца, сужение аорты, легочной артерии);

- снижением сократительной функции (инотропизм) сердца.

Различают следующие виды сердечной недостаточности.

*По этиопатогенезу:*

– миокардиальная — в результате непосредственного повреждения миокарда;

– перегрузочная — в результате перегрузки сердца; выделяют перегрузку объемом, давлением, комбинированную перегрузку;

– смешанная — результат сочетания прямого повреждения миокарда и перегрузки.

*По первичности нарушений сократительной функции миокарда или уменьшения венозного возврата крови к нему:*

– первичная (кардиогенная) — в результате снижения сократительной функции миокарда при нормальном венозном возврате (МОК уменьшается вследствие первично нарушенной насосной функции сердца, ОЦК и ОПСС остаются в норме);

– вторичная (некардиогенная) — в результате уменьшения венозного возврата крови (МОК уменьшается вследствие падения ОЦК, венозного возврата при гиповолемии, шоке, острой массивной кровопотере, тромбозе воротной вены, при тампонаде сердца и др.).

*По преимущественно пораженному отделу сердца (по локализации):*

- левожелудочковая;
- правожелудочковая;
- тотальная.

*По скорости развития (течению):*

- острая (минуты, часы);
- хроническая (недели, месяцы, годы).

*По преимущественной недостаточности фазы сердечного цикла (гемодинамические варианты):*

– систолическая недостаточность (дисфункция) — уменьшение степени сокращения миокарда;

– диастолическая недостаточность (дисфункция) — нарушение расслабления миокарда;

- смешанная (систолическо-диастолическая дисфункция).

*По степени тяжести* различают сердечную недостаточность *легкую, средней степени тяжести и тяжелую*. Хроническая сердечная недостаточность вызывает недостаточность кровообращения сердечного генеза. Именно поэтому к хронической сердечной недостаточности часто условно применяют классификации хронической недостаточности кровообращения по степени тяжести по В. Х. Василенко и Н. Д. Стражеско, а также Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, описанные выше.

**Систолическая дисфункция** — это снижение сократительной способности левого (правого) желудочка с уменьшением сердечного выброса.

**Этиология.** Причинами систолической дисфункции могут быть:

- повреждение миокарда (ишемия, иммунно-воспалительные процессы, инфекции, интоксикации, миокардиодистрофии, эндокринопатии);
- хроническая перегрузка желудочка (артериальные гипертензии, пороки сердца);
- дилатационная кардиомиопатия;
- некоторые виды аритмий (мерцательная аритмия, пароксизмальная тахикардия, фибрилляция предсердий) и др.

**Патогенез.** В результате снижения сократительной способности миокарда уменьшается сердечный выброс, развивается гипоперфузия органов, особенно мозга, сердца, почек и мышц. Активируется симпатoadреналовая система, возникает вазоконстрикция на периферии, увеличивается ОПСС, возрастает постнагрузка на сердце. Ишемия почек приводит к увеличению количества и активности ренина, а следовательно и ангиотензина II, повышается концентрация альдостерона, вазопрессина, вследствие чего возникает задержка натрия и воды, возрастает объем плазмы, увеличивается преднагрузка на сердце, развиваются отеки. В мышцах накапливается лактат, развивается атрофия, утомляемость.

*Основные клинические критерии систолической дисфункции:*

- снижение показателя ФВ менее 50 %; ( $\text{ФВ} = \text{УОС} / \text{КДО} \times 100 \%$ ; в норме — более 60 %);
- увеличение конечно-диастолического объема желудочка.

Клинически систолическая дисфункция проявляется *синдромом малого выброса*.

**Диастолическая дисфункция** — это снижение расслабления, растяжимости и наполнения левого (правого) желудочка кровью.

**Этиология.** Развитие диастолической дисфункции может быть обусловлено:

- ишемией миокарда, амилоидозом, СД;
- хронической перегрузкой желудочка давлением (артериальная гипертензия, пороки сердца);
- констриктивным перикардитом, гипертрофической кардиомиопатией, фиброзом миокарда.

**Патогенез.** Снижение растяжения и нарушение наполнения желудочка кровью приводят к повышению в нем конечно-диастолического давления, что приводит к снижению сердечного выброса. Увеличивается давление в соответствующем предсердии, круге кровообращения, еще больше нарастает нагрузка на миокард, прогрессирует сердечная недостаточность.

*Основные клинические критерии диастолической дисфункции:*

- уменьшение объема крови, поступающей в желудочек в фазу быстрого наполнения (Е);
- повышение объема крови, поступающей в желудочек в период систолы предсердий (А). Соотношение объемов крови, поступающей в желудочек в фазы быстрого наполнения (Е), медленного наполнения (В) и систолы предсердий (А) в норме:

$$\text{Е} : \text{В} : \text{А} = 60 \% : 20 \% : 20 \% ; \text{Е} / \text{А} > 2.$$

При диастолической дисфункции:

$$E : V : A = 30 \% : 15 \% : 55 \% ; E / A < 1.$$

- ФВ и конечно-диастолический объем в норме.

Клинически диастолическая дисфункция проявляется *синдромом застоя на путях притока (в ослабленный отдел сердца)*.

**Проявления нарушений гемодинамики при сердечной недостаточности на уровне:**

- кардиомиоцита — гипоксическое повреждение;
- сердечной мышцы — ремоделирование;
- внутрисердечной гемодинамики: снижение сократимости (уменьшение УОС, ФВ; увеличение конечно-систолического объема в полостях желудочков сердца); снижение расслабления (уменьшение E/A, повышение конечно-диастолического давления в желудочках сердца);
- системной гемодинамики: уменьшение МОК, СИ (МОК/S тела, м<sup>2</sup>), линейной скорости кровотока; повышение ОЦК, ЦВД, давления в легочных венах и капиллярах;
- целостного организма — клинические проявления (одышка, ортопноэ, сердечная астма и т. д.).

**Синдром малого выброса** характеризуется гипоперфузией и ишемией органов. Проявляется на уровне:

- ЦНС: астеническим синдромом, кортикальной дисфункцией (нарушение памяти, когнитивных функций), нарушением сна, эмоциональной лабильностью, депрессией, немотивированным гневом и т. д.;
- скелетных мышц: мышечной астенией, атрофией;
- почек: активация РААС, протеинурия, задержка воды, уменьшение диуреза;
- печени: нарушением детоксикационной функции печени (нарушение катаболизма гормонов, в частности альдостерона), гипербилирубинемией, гипопроteinемией (гипоальбуминемией);
- кожи: бледностью, снижением температуры кожи.

**Синдром застоя крови на путях притока.** При левожелудочковой (систолической и диастолической) недостаточности формируется синдром застоя крови на путях притока в ослабленный левый желудочек, при этом возникают симптомы застоя в малом круге кровообращения. При правожелудочковой недостаточности (систолической и диастолической) возникают симптомы застоя в большом круге кровообращения вследствие притока крови в ослабленный правый желудочек (табл. 3).

Таблица 3

**Симптомы застоя крови в малом и большом кругах кровообращения**

Левожелудочковая недостаточность	Правожелудочковая недостаточность
Застой в малом круге кровообращения	Застой в большом круге кровообращения
Одышка, влажные хрипы в легких, кашель, ортопноэ, внезапное апноэ ночью, сердечная астма, кардиогенный отек легких	Увеличение печени, отеки на ногах, асцит, гидроторакс, гидроперикард, анасарка, набухание шейных вен

Общие симптомы застоя в двух кругах кровообращения: тахикардия, цианоз (холодный, периферический, акроцианоз).

### 2.2.1. ОСТРАЯ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

*Острая левожелудочковая недостаточность* — внезапное нарушение насосной функции левого желудочка.

**Этиология.** Острая левожелудочковая недостаточность может быть проявлением острого инфаркта миокарда, острой недостаточности митрального клапана, возникать при гипертонических кризах, миокардитах, тяжелых аритмиях, поражениях головного мозга, тампонаде сердца, острых пневмониях, отравлениях и т. д.

*Острая левожелудочковая недостаточность клинически проявляется в таких её формах, как сердечная астма, отек легких и кардиогенный шок.*

**Сердечная астма** — это приступ одышки, достигающей до степени удушья, возникающий при левожелудочковой сердечной недостаточности в результате застоя крови в малом круге кровообращения и резкого увеличения в нем давления крови. Приступ развивается обычно остро, чаще вечером или ночью. Возникает удушье, чувство нехватки воздуха, вынужденное положение сидя с опущенными ногами, слабость, сухой кашель. Одышка носит инспираторный характер (затруднен вдох). В дальнейшем *быстро развивается интерстициальный* (отёк паренхимы без выхода трансудата в просвет альвеол) *и альвеолярный отек легких* (пропотевает плазма в просвет альвеол). Возникает цианоз, сухие хрипы в легких сменяются мелкопузырчатыми влажными (вначале в нижних отделах, затем распространенными), кашель с розовой пенистой мокротой, клочущее дыхание, явления дыхательной недостаточности нарастают.

**Патогенез сердечной астмы и отека лёгких.** В результате действия этиологического фактора падает сократительная способность миокарда левого желудочка, а правого сохраняется, увеличивается давление в левом предсердии, повышается гидростатическое и гидродинамическое давление в артериях малого круга кровообращения, повышается гидростатическое давление в лёгочных капиллярах. Повышенное давление в левом предсердии запускает *рефлекс Кимаева*, в основе которого лежит спазм артерий системы легочной артерии в ответ на высокое давление в левом предсердии. Это еще больше повышает давление в артериях малого круга. Начинается пропотевание жидкости в интерстиции, окружающие легочные артериолы и капилляры, возникает отек альвеолокапиллярной мембраны (стадия интерстициального отека), затрудняется диффузия газов, развивается сердечная астма. Вследствие продолжающегося пропотевания жидкая часть крови выходит в просвет легочных альвеол с развитием кардиогенного отека легких (наступает стадия альвеолярного отека). Пропотевающая жидкость содержит эритроциты и достаточно много белка, который вспенивается потоком воздуха в альвеолах и бронхиолах с формированием розовой пенистой мокроты. Прогрессирующее затруднение диффузии газов приводит к гипоксемии, гипоксии, гиперкапнии, вначале респираторному, а затем смешанному ацидозу с развитием всей клинической картины отека легких.

**Кардиогенный шок** — это резкое, быстрое падение сократительной способности миокарда с внезапным снижением сердечного выброса. Сопровождается практически мгновенным снижением АД. Как правило, он возникает при обширном инфаркте миокарда на фоне множественного поражения коронарных артерий или реже может быть следствием тяжёлого нарушения ритма сердца, тампонады желудочков (сдавление желудочков быстро накапливающимся выпотом или кровью при кровотечении в полость перикарда), массивной эмболии лёгочной артерии, острого миокардита, разрыва межжелудочковой перегородки и др. Различают *четыре вида кардиогенного шока* (по Е. И. Чазову): *рефлекторный* (падение сократительной способности миокарда вследствие рефлекторных влияний, в том числе болевых, из зоны поражения мышцы сердца), *аритмический* (выраженное уменьшение насосной функции сердца вследствие аритмии, особенно при пароксизмальной тахикардии), *истинный* (значительное падение контрактильной активности миокарда, обусловленное уменьшением тканевой перфузии и гипоксией в зоне поражения мышцы сердца), *ареактивный* (тяжелее падение насосной функции с отсутствием реакции на медикаментозное воздействие).

**Патогенез кардиогенного шока.** Под действием этиологических факторов возникает тяжёлое нарушение сократительной функции миокарда с дополнительным присоединением факторов, усугубляющих ишемию миокарда, к которым относятся следующие:

- падение сердечного выброса и снижения АД приводит к активации симпатической нервной системы, возникает учащение ритма сердца и усиление сократительной деятельности миокарда с увеличением потребности сердца в кислороде;
- снижение почечного кровотока сопровождается задержкой жидкости и увеличением ОЦК, возникает рост преднагрузки на сердце с развитием отёка лёгких и гипоксемии;
- вазоконстрикция приводит к увеличению ОПСС, растёт постнагрузка на сердце, повышается потребности миокарда в кислороде;
- нарушение наполнения и снижение сократимости левого желудочка сопровождается нарушением диастолического расслабления левого желудочка, увеличивается давления в левом предсердии, усиливается застоя крови в лёгких;
- длительная гипоперфузия органов и тканей приводит к метаболическому ацидозу вследствие активации анаэробного гликолиза и накопления молочной и пировиноградной кислот.

Подробнее кардиогенный шок см. в разделе «Экстремальные состояния организма».

### **2.2.2. ОСТРАЯ ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

**Этиология.** Возникает при механической перегрузке правого желудочка и состояниях сопровождающихся уменьшением выброса крови в малый круг кровообращения и застоем крови в большом круге кровообращения. Развивается чаще вследствие тромбоэмболии лёгочной артерии (крупной ветви), тромбофлебита глубоких вен нижних конечностей, инфаркта миокарда перегородки

с пристеночным тромбоэндокардитом и реже — из-за тяжелой острой легочной патологии (спонтанный клапанный пневмоторакс, большой ателектаз, долевая пневмония, продолжительный астматический статус), острого диффузного миокардита (в первую очередь страдает более слабый правый желудочек), распространенного инфаркта миокарда правого желудочка (или инфаркта миокарда левого желудочка с распространением на правый желудочек), инфаркта миокарда с разрывом межжелудочковой перегородки.

**Патогенез.** Этиологические факторы приводят к повышению давления в малом круге кровообращения (или усугублению уже повышенного), возникает быстрое развитие лёгочной гипертензии с последующей высокой нагрузкой на правый желудочек. Снижение притока крови к левому желудочку способствует снижению его выброса (с последующим уменьшением коронарного кровообращения) и повышенной нагрузке на правый желудочек, формируется выраженный бронхоспазм (рефлекторный, как при тромбоэмболии лёгочной артерии), который приводит к снижению вентиляции в легких и росту шунтирования крови. Быстро формируется застой в венах большого круга кровообращения. Острая перегрузка правого желудочка часто вызывает фибрилляцию желудочков и смерть. *Клиническая картина острой правожелудочковой недостаточности* отражает симптомы застоя в большом круге кровообращения. У больного быстро формируются внезапная одышка (чувство нехватки воздуха), цианоз, выраженное набухание вен шеи с усилением на вдохе, сердцебиение, холодный пот, боль в сердце, пульс малый и частый, падение АД. Позже появляются патологическая пульсация в эпигастрии, быстрое увеличение размеров печени (в отличие от острой левожелудочковой недостаточности) и интенсивная боль в правом подреберье из-за растягивания капсулы печени (иногда может быть по типу «острого живота»). Еще позднее определяются пастозность и отеки голеней, асцит.

**Миокардиальная форма сердечной недостаточности** возникает при повреждении миокарда, вызванном коронарной недостаточностью, инфекцией, интоксикацией (курение, злоупотребление алкоголем), гипоксией, авитаминозом, иммунными повреждениями миокарда, нарушениями эндокринной системы, обмена электролитов и др.

Одной из наиболее частых форм проявления миокардиальной формы сердечной недостаточности является ИБС.

### 2.2.3. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Ишемическая болезнь сердца (коронарная болезнь сердца, ИБС) — это типовая форма патологии сердца, сопровождающаяся нарушением кровоснабжения миокарда, в результате чего возникает несоответствие между потребностями миокарда и его обеспечением кислородом и субстратами метаболизма за счёт уменьшения притока крови по коронарным артериям.

*Факторы риска ИБС* способствуют возникновению или создают угрозу дальнейшего развития заболевания. По возможности воздействия они делятся на две группы:

– неуправляемые факторы риска: пол, возраст, отягощенная по ИБС наследственность;

– управляемые (частично управляемые) факторы риска: артериальная гипертонзия, сахарный диабет, атерогенный характер питания (избыток калорий, избыток насыщенных жиров и холестерина), уровень холестерина в крови более 5,2 ммоль/л, избыточная масса тела, хронический эмоциональный стресс и тип личности, низкая физическая активность, вредные привычки (курение и др.), прием некоторых препаратов (оральные контрацептивы) и т. д.

#### *Причины ИБС:*

– *коронарогенные* — уменьшается доставка крови к миокарду вследствие атеросклероза, тромбоза, спазма коронарных сосудов и других факторов, т. е. развивается абсолютная коронарная недостаточность;

– *некоронарогенные* (функциональные) — отмечается увеличение потребности в  $O_2$  и субстратах обмена, при этом по коронарным артериям доставляется к сердцу нормальное (и даже увеличенное) количество крови, но оно не обеспечивает потребности миокарда, работающего в условиях повышенной нагрузки (относительная коронарная недостаточность). Отмечается: при резком возрастании уровня катехоламинов в крови при стрессе, феохромоцитоме (кардиотоксический эффект); при резком возрастании работы сердца у гипертоников во время гипертонического криза, при резком возрастании функциональной нагрузки у больных с пороками сердца. Может быть при двусторонней пневмонии, выраженной эмфиземе легких, с резким возрастанием периферического сопротивления в малом круге, при этом правому желудочку приходится работать с перенапряжением, а коронарные сосуды даже максимально расширенные не могут обеспечить его достаточным количеством кислорода.

#### *Выделяют следующие клинические формы ИБС:*

- внезапная коронарная смерть;
- стенокардия напряжения (впервые возникшая, стабильная, прогрессирующая и спонтанная (особая));
- инфаркт миокарда (крупноочаговый, мелкоочаговый);
- аритмия;
- постинфарктный кардиосклероз;
- сердечная недостаточность.

Наиболее частой причиной ИБС является коронарная недостаточность.

#### **2.2.3.1. Коронарная недостаточность**

*Коронарная недостаточность* — это типовая форма патологии сердца, характеризующаяся превышением потребности миокарда в кислороде и субстратах метаболизма над их реальным притоком по коронарным артериям, а также нарушением оттока от миокарда метаболитов, ионов и биологически активных веществ. Она может быть *абсолютной и относительной*.

*Абсолютная коронарная недостаточность* — это коронарная недостаточность, вызванная уменьшением или полным закрытием просвета коронарных артерий и снижением доставки крови к миокарду.

*Относительная коронарная недостаточность* — это коронарная недостаточность, вызванная повышением «запроса» и расхода миокардом кислорода и субстратов метаболизма в сравнении с уровнем их притока. Она может развиваться при измененных и неизмененных артериях сердца и при нормальном или



даже повышенном уровне притока крови к миокарду. Такое состояние возникает при гипертоническом кризе, чрезмерной физической нагрузке, при двусторонней пневмонии и др.

Различают *обратимые* (транзиторные) и *необратимые* формы коронарной недостаточности.

*Обратимые формы коронарной недостаточности:*

- стабильная стенокардия, возникающая при ишемии миокарда до 20–28 минут при обратимых повреждениях кардиомиоцитов в зоне постишемической реперфузии;

- нестабильная стенокардия, предынфарктное состояние — при ишемии до 40–60 минут и необратимых повреждениях многих клеток в зоне постишемической реперфузии; последствия — кардиосклероз;

- состояние после реваскуляризации миокарда у пациентов с хронической коронарной недостаточностью.

*Необратимые формы коронарной недостаточности* возникают при ишемии миокарда более 60–120 минут; наблюдаются необратимые нарушения для большинства кардиомиоцитов, следствием чего является развитие инфаркта миокарда и кардиосклероза.

*Экспериментальные методы воспроизведения ИБС* делятся на три основные группы. Первая группа включает внешнюю компрессию коронарной артерии (перевязка лигатурой, компрессия специальной манжетой и т. д.). Суть второй группы заключается в окклюзии венечного сосуда эмболом (ртутью, агаром, липидными каплями и др.). Третья группа представляет собой методы перфузии участка миокарда измененной кровью (например, лишенной кислорода, содержащей моноклональные антитела к миокарду и т. д.).

**Патогенез коронарной недостаточности** складывается из механизмов ишемического и реперфузионного синдромов (табл. 4).

Основными механизмами развития *ишемического синдрома* при коронарной недостаточности являются:

- нарушение энергообеспечения кардиомиоцитов на этапах синтеза, транспорта и утилизации энергии АТФ;
- повреждение мембранного аппарата и ферментативных систем;
- дисбаланс ионов и жидкости;
- расстройство механизмов регуляции функций и метаболизма сердца.

Таблица 4

**Основные звенья патогенеза ишемии миокарда**

Патогенетическое звено	Лабораторные и клинические проявления
1. Дефицит энергии	
1. Нарушение сократимости. 2. Нарушение расслабления. 3. Активация гликолиза, снижение рН. 4. Нарушение обменных процессов	1. Систолическая дисфункция +. 2. Диастолическая дисфункция ⇒ сердечная недостаточность. 3. Болевой синдром. 4. Дистрофия миокарда

Патогенетическое звено	Лабораторные и клинические проявления
2. Нарушение работы ионных насосов ⇒ дисбаланс ионов и жидкости	
1. Дисбаланс К, Na во вне- и внутриклеточной жидкости. 2. Избыток Са в саркоплазме: – ишемическая контрактура; – активация протеолиза; – активация фосфолипаз и ПОЛ	1. Нарушение биоэлектrogenеза, аритмии, смещение сегмента ST. 2. ↑ Диастолической дисфункции, ↓ сократимости, дизрегуляция метаболизма миокарда
3. Повреждение мембран и ферментных систем	
1. Повреждение митохондрий. 2. Повреждение мембран саркоплазматического ретикулула. 3. Повреждение лизосомальных и цитоплазматических мембран	1. Усугубление энергодефицита. 2. ↑↑ Выхода Са в саркоплазму. 3. Цитолиз ⇒ резорбционно-некротический синдром: появление (повышение) в сыворотке крови маркеров повреждения миокарда (МВ-КФК, ЛДГ, АсАТ, АлАТ, I- и T-субъединиц тропонина). Лейкоцитоз, повышение СОЭ

**Постишемический реперфузионный синдром** — состояние, возникающее после возобновления кровотока в ранее ишемизированном участке миокарда. Может быть при обратимых формах нарушения коронарного кровотока (стабильная и нестабильная стенокардия) и при хронической коронарной недостаточности после хирургического (например, аортокоронарное шунтирование, чрезкожная внутрисосудистая ангиопластика, тромбо- или эмболэктомии) или медикаментозного (например, тромболитическая, дезагрегация клеток крови с помощью тромбо- и фибринолитиков, дезагрегантов) возобновления или значительного увеличения кровотока в коронарных артериях. В основе *патогенеза пост-ишемического реперфузионного синдрома* лежит значительная активация процессов ПОЛ, обусловленная притоком крови в ранее ишемизированную зону миокарда с накоплением неутилизированных избытков кислорода, что приводит к усилению повреждения мембран, органоидов кардиомиоцитов, ферментов, катионных каналов, подавлению ресинтеза и транспорта АТФ, дисбалансу ионов и жидкости, усилению нарушения нейрогуморальной регуляции, а это в свою очередь ведет к электрической нестабильности миокарда и аритмиям. В начале процесса реперфузии формируется *гормоно-нейромедиаторная диссоциация* содержания катехоламинов в миокарде, в основе которой лежит нарушение соотношения катехоламинов в различных структурах миокарда. При этом уменьшается содержание норадреналина в сердечной мышце, повышается концентрация адреналина в симпатических нервных окончаниях, кардиомиоцитах и клетках соединительной ткани, уменьшается активность факторов инактивации катехоламинов. Все это в дальнейшем усиливает катехоламиновое повреждение миокарда.

*Положительное значение* возобновления кровотока после ишемии состоит в том, что прекращается патогенное действие факторов ишемии, реперфузия препятствует развитию инфаркта миокарда и формированию аневризмы в ранее ишемизированной зоне сердца, способствует образованию соединительной ткани в стенке аневризмы (если она развилась) и восстановлению сократительной функции сердца.

*Отрицательное значение.* Начальный этап постокклюзионной реперфузии коронарных сосудов миокарда нередко сопровождается существенными нарушениями ритма сердца (включая фибрилляцию желудочков), преходящей дестабилизацией нейтрального и органотканевого кровообращения, дисбалансом многих биохимических и электрофизиологических параметров.

Таким образом, коронарная недостаточность представляет собой совокупность ишемического и постишемического реперфузионного синдромов.

**Некоронарогенные некрозы миокарда** могут возникать в результате нарушения обменных процессов в миокарде в связи с действием избытка электролитов, гормонов, токсических продуктов и др. Различают электростероидные, катехоламиновые, гипоксические, иммунные, воспалительные некрозы.

### **2.2.3.2. Инфаркт миокарда**

**Инфаркт миокарда** — типовая форма коронарной недостаточности, является одной из клинических форм ишемической болезни сердца, протекающей с развитием ишемического некроза участка миокарда, обусловленного абсолютной или относительной недостаточностью его кровоснабжения.

**Этиология.** Многочисленные факторы и состояния способны вызвать коронарную недостаточность и привести к инфаркту миокарда. Они могут быть *коронарогенными* (вызывающие уменьшение или полное прекращение притока крови к миокарду по коронарным артериям) и *некоронарогенными* (приводящие к снижению содержания кислорода и субстратов обмена веществ в крови и клетках миокарда, превышению их расходов по сравнению с притоком). Это, как правило, взаимосвязанные и взаимозависимые группы факторов:

- сокращение мышц коронарных артерий и уменьшение их просвета под влиянием различных вазоконстрикторов;
- сужение и закрытие просвета сосудов агрегатами форменных элементов крови и «обратимым тромбом»;
- уменьшение внутреннего диаметра венечных артерий в результате утолщения её стенки (за счёт гипертрофии мышечного слоя, фиброзных изменений, отёка и др.).

Уменьшение притока крови к сердцу и снижение в связи с этим перфузионного давления в коронарных артериях может возникать вследствие:

- значительной брадикардии или тахикардии (особенно пароксизмальной), трепетания и мерцания предсердий и (или) желудочков сердца;
- недостаточности аортального клапана;
- острой артериальной гипертензии;
- выраженного спазма или сдавления коронарных артерий сердца (опухолью, рубцом и др.).

Значительное увеличение потребления миокардом кислорода и субстратов метаболизма при возрастании работы сердца может быть следствием:

- чрезмерной физической нагрузки;
- длительной тахикардии;
- острой артериальной гипертензии;
- выраженной гемоконцентрации и значительной гиперволемии.

Необходимо отметить, что различные типы гипоксии, а также СД (приводящий к дефициту глюкозы в кардиомиоцитах), усугубляя энергодефицит, усугубляют недостаточность коронарного кровотока.

*Основной клинический признак* — интенсивная жгучая боль за грудиной (ангинозная боль). Однако болевые ощущения могут носить переменный характер. Пациент может жаловаться на чувство дискомфорта в груди, боли в животе, горле, руке, лопатке и т. п. Нередко заболевание имеет безболевой характер, что свойственно больным сахарным диабетом. Болевой синдром сохраняется более 15 минут (может длиться 1 час) и купируется через несколько часов либо после применения наркотических анальгетиков, нитраты неэффективны. Бывает профузный пот.

*Осложнениями инфаркта миокарда могут быть:*

- кардиогенный шок;
- нарушения ритма сердца (фибрилляция желудочков и (или) блокада проведения возбуждения);
- аневризма сердца;
- множественные тромбы вен внутренних органов, конечностей и т. д.;
- сердечная недостаточность;
- отёк лёгких.

**Патогенез.** Механизмы повреждения сердца при коронарной недостаточности, а также при инфаркте миокарда, это те же типовые механизмы повреждения клетки. К ним относятся: нарушение процессов энергообеспечения кардиомиоцитов, повреждение их мембран и ферментных систем, дисбаланс ионов и жидкости в кардиомиоцитах, расстройство механизмов регуляции работы сердца. Динамика изменения активности механизмов повреждения сердца при коронарной недостаточности во многом определяет стадийность развития инфаркта миокарда. Различают следующие стадии развития инфаркта миокарда:

- ишемии;
- повреждения (некробиоза);
- некроза;
- рубцевания.

Ишемия может предшествовать инфаркту и длиться довольно долго. При исчерпании компенсаторных механизмов возникает повреждение, при этом страдает метаболизм и функция миокарда, однако изменения носят обратимый характер. Стадия повреждения длится от 4 до 7 часов. Некроз характеризуется необратимостью повреждения. Через 1–2 недели после инфаркта некротический участок начинает замещаться рубцовой тканью. Окончательное формирование рубца происходит через 1–2 месяца. При повреждении и некрозе возникает выход катионов калия и кальция из некротизированных кардиомиоцитов, что обуславливает патологическую разность потенциалов и инфарктоподобную картину на ЭКГ. Болевой синдром обусловлен преимущественно местным ацидозом, гибелью нервных окончаний в зоне инфаркта и связью ряда БАВ (кининов и др.) с болевыми рецепторами (ноцицепторами). *Кардиогенный шок* при инфаркте миокарда — крайне тяжелое состояние организма с резким снижением сократительной способности миокарда (падением ударного и минутного выброса), кото-

рое не компенсируется повышением сосудистого сопротивления и приводит к неадекватному кровоснабжению всех органов и тканей, прежде всего — жизненно важных органов. *Возникает тяжелое нарушение сократительной функции миокарда с дополнительным присоединением усугубляющих ишемию миокарда факторов:*

- активация симпатической нервной системы вследствие падения сердечного выброса и снижения АД приводит к учащению ритма сердца и усилению сократительной деятельности миокарда, что увеличивает потребность сердца в кислороде;

- задержка жидкости из-за снижения почечного кровотока и увеличение ОЦК, что усиливает преднагрузку на сердце, способствует отеку легких и гипоксемии;

- увеличение общего периферического сосудистого сопротивления из-за вазоконстрикции, приводящее к увеличению постнагрузки на сердце и потребности миокарда в кислороде;

- нарушение диастолического расслабления левого желудочка миокарда из-за нарушения его наполнения и снижения податливости, что вызывает увеличение давления в левом предсердии и способствует усилению застоя крови в легких;

- метаболический ацидоз вследствие длительной гипоперфузии органов и тканей.

*Резорбционно-некротический синдром* при инфаркте миокарда — это клинико-лабораторный симптомокомплекс, в основе которого лежат изменения в крови и во всем организме вследствие некроза кардиомиоцитов. Он включает следующие симптомы:

1. Лихорадка.

2. Лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг влево (в первые 3–5 дней) и анэозинофилия, увеличение СОЭ (с 5–7-го дня), т. е. характерный симптом инфаркта миокарда «перекрест» (симптом «ножниц») между числом лейкоцитов и СОЭ, который обычно наблюдается в конце 1-й – начале 2-й недели болезни: лейкоцитоз начинает снижаться, а СОЭ возрастает.

3. Повышение уровня внутриклеточных ферментов в крови: АСТ, АЛТ, креатинфосфокиназы (КФК), ЛДГ структурных белков миоцита (миоглобин, тропонин).

4. Появление в плазме крови С-реактивного белка.

*Сердечная астма и отек легких при инфаркте миокарда* отличаются особой тяжестью течения. Однако общие их механизмы практически не отличаются от описанных в разделе «Острая левожелудочковая недостаточность».

*Нарушение метаболизма при инфаркте миокарда.* Помимо изменения активности ферментов, имеющего значение для диагностики заболевания, при инфаркте миокарда происходят изменения в крови, отражающие нарушения углеводного, белкового, липидного обменов, кислотно-щелочного равновесия, электролитного баланса, гормонального профиля и т. д.

*Нарушение углеводного обмена* в острой фазе инфаркта миокарда проявляется в виде гипергликемии, а иногда и гликозурии. Повышение уровня глюкозы

в крови связано с повышением секреции катехоламинов, что усиливает гликогенолиз и тормозит секрецию инсулина. Гипергликемия наблюдается в первые 5–10 дней и в дальнейшем исчезает. Однако в некоторых случаях она отмечается в течение 1–2 месяцев от начала инфаркта миокарда и может указывать на скрыто протекающий сахарный диабет. Расстройство кровообращения в вегетативных нервных центрах также может служить причиной гипергликемии.

*Нарушения белкового обмена* при инфаркте миокарда выражаются уменьшением в крови количества альбуминов, увеличением содержания  $\alpha_2$ -глобулинов,  $\gamma$ -глобулинов, фибриногена, в ряде случаев и  $\alpha_1$ -глобулинов. На 2–3-и сутки заболевания появляется положительная реакция на С-реактивный белок, которая держится в течение 1–2 недель и в дальнейшем становится отрицательной. В случае присоединения каких-либо воспалительных осложнений эта проба может оставаться положительной длительное время. Повышение содержания серомукоида в крови имеет место на протяжении первых 10–14 дней заболевания. Нередко при инфаркте миокарда *повышается уровень остаточного азота* в крови до 0,6–0,8 г/л на протяжении первых двух недель. Причиной азотемии при инфаркте миокарда являются различные факторы: нарушения белкового обмена, выход в кровь из тканей азотсодержащих метаболитов, нарушение азотовыделительной функции почек вследствие гемодинамических расстройств.

*Изменения электролитного баланса* при инфаркте миокарда характеризуются повышением содержания в крови калия, кальция, уменьшается содержание железа, цинка. Однако эти изменения чаще незначительны.

*Общие изменения в организме* характеризуются синдромом гипоперфузии органов и тканей, активацией анаэробного гликолиза, метаболическим ацидозом, в тяжелых случаях синдромом полиорганной недостаточности.

*Нарушения сократительных свойств миокарда* при инфаркте характеризуются акинезией в зоне некроза, гипокинезией в окружающем миокарде, часто возникают аритмии (экстрасистолы, пароксизмальные тахикардии, фибрилляция желудочков), может быть острая сердечная недостаточность, асистолия.

*Нарушения биоэлектрических свойств миокарда* при трансмуральном (некроз на всю толщину миокарда) и крупноочаговом инфаркте характеризуются патологической разностью потенциалов, обусловленной большим положительным зарядом зоны некроза за счет значительного выхода калия и кальция из некротизированных кардиомиоцитов и на ЭКГ проявляются патологическим глубоким зубцом Q, повышением сегмента ST и слиянием его с зубцом T, причем при трансмуральном инфаркте зубец R отсутствует (рис. 2, б), а при крупноочаговом остается (рис. 2, а).

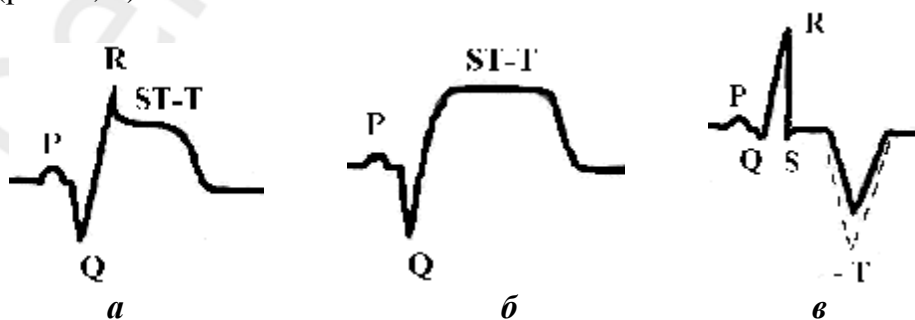


Рис. 2. Наиболее частая картина ЭКГ при инфаркте миокарда в зависимости от величины очага

Мелкоочаговый инфаркт миокарда наиболее часто проявляется отрицательным, равнобедренным, острым зубцом Т с углублением в динамике (рис. 2, в).

**Принципы терапии коронарной недостаточности** сводятся к повышению кровоснабжения и уменьшению потребности миокарда в кислороде и субстратах метаболизма.

*Этиотропный принцип* имеет целью устранение или уменьшение патогенного действия этиологических факторов коронарной недостаточности. С этой целью проводят мероприятия, направленные на вазодилатацию, торможение процессов развития атеросклероза, предотвращение прогрессирования кардиосклероза, профилактику и терапию нарушений ритма сердца, тромбоза коронарных артерий. К ним относятся:

- расширение коронарных артерий с применением антиангинальных препаратов всех групп (нитраты, ингибиторы кальциевых каналов и др.);

- антитромботическая терапия, направленная на предотвращение образования тромбов (антикоагулянты, антиагреганты, тромболитики, блокаторы АДФ-рецепторов тромбоцитов, антагонисты Пб/Ша гликопротеиновых рецепторов мембраны тромбоцитов);

- улучшение реологических свойств крови (антиагреганты и др.);

- уменьшение симпатoadреналовых, ренинангиотензиналдостероновых и других стимулирующих влияний на миокард ( $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и др.);

- стабилизация и предотвращение разрыва атеросклеротических бляшек (статины и др.);

- нормализация АД (антигипертензивные препараты различных групп и др.);

- хирургические методы лечения при необходимости — баллонная ангиопластика (расширение сосуда путём раздувания специального баллона), стентирование (установка механического устройства, расширяющего коронарную артерию — стента) и аортокоронарное шунтирование (создание искусственного соустья между аортой и коронарной артерией).

*Патогенетический принцип* заключается в устранении основных и ведущих звеньев патогенеза коронарной недостаточности и направлен на поддержание механизмов энергетического обеспечения миокарда, устранение или уменьшение повреждения мембран и ферментов кардиомиоцитов, дисбаланса ионов и жидкости в миокарде, коррекции нарушений механизмов регуляции сердца. С этой целью проводятся:

- уменьшение потребности миокарда в кислороде и субстратах метаболизма ( $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы кальциевых каналов, и др.);

- увеличение микроциркуляции (ингибиторы АПФ, антиагреганты, ингибиторы рецепторов к ангиотензину-II и др.);

- миокардиальная цитопротекция (антигипоксанты, ангиопротекторы, препараты метаболического типа действия).

*Недостаточность сердца* может быть от перегрузки объемом, давлением и смешанная. При этом к сердцу с нормальной сократительной способностью предъявляются повышенные требования.

*Сердечная недостаточность от перегрузки объемом* возникает при заболеваниях, сопровождающихся увеличением притока крови к определенному отделу сердца. *Диастолическая перегрузка объемом* притекающей крови (повышение *преднагрузки*, т. е. увеличение объема крови, притекающей к сердцу) развивается при гиперволемии, полицитемии, недостаточности клапанов и дефектах перегородок сердца, открытом боталловом протоке.

*Сердечной недостаточности от перегрузки сердца давлением* являются в условиях патологии, при которой увеличивается сопротивление сердечному выбросу крови. Это имеет место при стенозе отверстий сердца, гипертензии большого и малого круга кровообращения, спазме сосудов, сужении аорты и др. Причем *систолическая перегрузка давлением* при высоком сопротивлении выбросу (увеличение *постнагрузки*, т. е. повышение общего периферического сосудистого сопротивления) развивается при артериальной гипертензии, стенозах клапанов, сужении крупных артериальных стволов.

### **2.2.3.3. Механизмы компенсации сниженной сократительной функции сердца**

Механизмы компенсации сниженной сократительной функции сердца подразделяются на две группы:

1. Интракардиальные (миокардиальные):
  - срочные (экстренные);
  - долговременные.
2. Экстракардиальные.

**Срочные интракардиальные механизмы.** В ответ на кратковременную перегрузку объемом, с увеличением растяжимости миокарда, включается *гетерометрический механизм компенсации (закон Франка–Старлинга)* — механизм компенсации, возникающий при перегрузке объемом, в основе которого лежит увеличение развиваемых миокардом напряжения и силы сердечных сокращений в ответ на увеличение растяжения его под влиянием избыточного объема крови. Название механизма связано с возрастанием длины мышечного волокна при растяжении кардиомиоцитов. Увеличение силы и скорости сокращения и расслабления миокарда развивается в связи с более быстрым выбросом катионов кальция из саркоплазматического ретикулула с последующим ускоренным закачиванием его  $Ca^{2+}$  АТФ-азой обратно. Этот механизм возникает при недостаточности клапанов сердца, при гиперволемии, при эритремии.

В ответ на кратковременную перегрузку давлением включается *гомеометрический механизм компенсации (феномен Анрена)* — механизм компенсации, обеспечивающий постепенное увеличение силы сокращения миокарда в ответ на повышенную нагрузку, возникающий при повышении сопротивления оттоку крови из сердца, без значительного изменения длины мышечных волокон. В этом случае длина мышечного волокна практически не увеличивается (поэтому и механизм называется гомеометрическим), но повышается давление и напряжение, возникающее при сокращении мышц в конце диастолы. Повышение силы сердечных сокращений происходит не сразу, а постепенно, пока не достигнет уровня, необходимого для сохранения МОК. Этот механизм развивается при стенозах клапанов сердца, артериальной гипертензии и др. Из двух описанных механиз-



мов наиболее полезен гетерометрический механизм, так как меньше потребляется кислорода, меньше расходуется энергии.

К механизмам срочной компенсации относят и *рефлекс Бейнбриджа* — развитие тахикардии (увеличение частоты сердечных сокращений) вследствие повышения давления крови в полных венах, правом предсердии и растяжения их.

В ответ на острое повреждение и гибель части кардиомиоцитов развивается *заместительный склероз* (замещается только дефект структуры, функция не компенсируется).

*Долговременные интракардиальные механизмы* — это прогрессирующий процесс ремоделирования миокарда, зависящий от пускового фактора и представленный в виде компенсаторной гиперфункции сердца, в основе которой лежит гипертрофия миокарда.

*Ремоделирование миокарда* — перестройка существующей структуры и прогрессирующее нарушение функции миокарда в ответ на длительную повреждающую перегрузку или потерю части функционирующего миокарда (Е. Браунвальд). Гемодинамические варианты ремоделирования миокарда представлены в табл. 5.

Таблица 5

Гемодинамические варианты ремоделирования миокарда

Пусковой фактор	Исход ремоделирования	Нарушения гемодинамики	Клинические проявления
Хроническая перегрузка объемом	Дилатация желудочка	Систолическая дисфункция	Синдром малого выброса
Хроническая перегрузка давлением	Гипертрофия желудочка	Диастолическая дисфункция	Синдром застоя на путях притока
Повреждение миокарда	Фиброз, кардиосклероз с участками дилатации	Сочетание систолической и диастолической дисфункции	Сочетание синдромов малого выброса и застоя на путях притока

*Варианты перестройки структуры миокарда (ремоделирования):*

- гипертрофия миокарда;
- изменение геометрии желудочков (нарушение эллипсоидной формы и увеличение сферичности);
- дилатация полостей сердца;
- фиброз миокарда.

При длительной нагрузке на сердце (например, при пороках клапанов, первичной артериальной гипертензии) развивается *компенсаторная гиперфункция сердца* (по Ф. З. Меерсону) — это ремоделирование миокарда, в основе которого лежит гипертрофия определенных отделов мышцы сердца, возникающая для компенсации длительной нагрузки на кардиомиоциты. Компенсаторная гиперфункция сердца имеет следующие стадии развития:

- аварийная;
- завершившейся гипертрофии и относительно устойчивой гиперфункции;
- постепенного истощения и прогрессирующего кардиосклероза.

*Аварийная стадия* развивается непосредственно после повышения нагрузки и характеризуется сочетанием патологических и компенсаторно-приспособи-

тельных изменений в миокарде (исчезновением гликогена, снижением уровня креатинфосфата, уменьшением содержания внутриклеточного калия и повышением содержания натрия, активацией гликолиза и накоплением лактата) с мобилизацией резервов миокарда и организма в целом. Характерно увеличение *интенсивности функционирования структур* (это нагрузка на единицу мышечной массы сердца), накопление недоокисленных продуктов метаболизма, что приводит к активации генетического аппарата клеток, усилению синтеза нуклеиновых кислот и белков, увеличению вначале массы энергообразующих структур (митохондрий), затем функционирующих структур (миофибрилл) и развитию гипертрофии миокарда в течение нескольких недель.

*Стадия завершившейся гипертрофии и относительно устойчивой гиперфункции.* В этой стадии процесс гипертрофии завершен, масса миокарда увеличена и больше не растет. Интенсивность функционирования структур близка к норме. Потребление кислорода, образование энергии, содержание макроэргов не отличается от нормальных величин. Нормальный уровень активности генетического аппарата. Нормализовались показатели гемодинамики. Гипертрофированное сердце приспособилось к новым условиям нагрузки и может в течение длительного времени компенсировать их.

Следует отметить следующие *особенности гипертрофированного миокарда*:

- нарушение регуляции гипертрофированного сердца в связи с отставанием роста нервных окончаний от увеличения массы кардиомиоцитов;
- снижение сосудистого обеспечения миокарда в результате отставания роста артериол и капилляров от увеличения размеров и массы мышечных клеток, т. е. развитие относительной коронарной недостаточности;
- увеличение массы на единицу площади поверхности клеток миокарда. Учитывая, что в сарколемме локализованы ферменты транспорта катионов, субстратов метаболизма, рецепторные белки, эти изменения обуславливают развитие ионного дисбаланса, нарушения метаболизма кардиомиоцитов и регуляции их функций;
- снижение уровня энергообеспечения клеток миокарда вследствие отставания возрастания массы митохондрий по сравнению с массой миофибрилл;
- нарушение пластических процессов в кардиомиоцитах в результате относительного снижения числа митохондрий, уменьшения площади поверхности клеток, объема микроциркуляторного русла и дефицита энергии и субстратов, необходимых для биосинтеза структур;
- понижение сократительной функции сердца вследствие неспособности сокращения кардиомиоцитов.

*Стадия постепенного истощения и прогрессирующего кардиосклероза* характеризуется глубокими нарушениями обмена и структуры миокарда, развитием «*комплекса изнашивания гипертрофированного сердца*» — развитие в миокарде большого количества соединительной ткани, потеря миофибриллами эластичности, ухудшение условий регуляции сердца, ведущие к нарушению сократительных свойств сердечной мышцы. Основной причиной развития «*комплекса изнашивания*» является отставание роста митохондрий от роста миофибрилл в процессе развития гипертрофии, часть миокарда становится энергетически не-

обеспеченной, в результате чего сократительные элементы гибнут и замещаются соединительной тканью, а функционирующие мышечные волокна меняют ряд своих физико-химических свойств и не могут осуществлять процессы трансформации энергии АТФ в энергию актомиозина. Прогрессирующее истощение компенсаторных резервов сердца приводит к возникновению недостаточности сердца, а в дальнейшем к недостаточности кровообращения.

#### **Экстракардиальные механизмы компенсации при сердечной недостаточности**

*Компенсаторная гиперактивация нейрогуморальных систем, направленная на повышение работы сердца:*

- симпатoadреналовой системы (САС);
- миокардиальной ренин-ангиотензиновой системы (РАС);
- системы ренин-ангиотензин-альдостерон-АДГ (РААС-АДГ).

*Компенсаторная гиперактивация дублирующих кислород-транспортных систем — эритропоэза и внешнего дыхания.* Проявления этой группы механизмов: вторичный эритроцитоз с повышением вязкости крови и повышением нагрузки на сердце; одышка.

#### **2.2.4. ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

**Этиология.** Хроническая сердечная недостаточность, самыми частыми причинами в последние годы стали ИБС и инфаркт миокарда, ассоциируется, прежде всего, с нарушением систолической функции левого желудочка сердца. Среди других причин развития хронической сердечной недостаточности следует отметить также дилатационную кардиомиопатию и ревматические пороки сердца. В старших возрастных группах (старше 60 лет) в основе развития хронической сердечной недостаточности наряду с ИБС ведущую роль приобретает артериальная гипертензия и гипертоническое сердце, связанные, в первую очередь, с развитием диастолических нарушений. Этому способствует также возрастное уменьшение мышечного элемента и повышенное образование фиброзной ткани в миокарде пожилых. Третьей важнейшей причиной хронической сердечной недостаточности и также в старших возрастных группах является сахарный диабет 2-го типа, который вместе с артериальной гипертензией определяет все возрастающее количество пациентов с хронической сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией.

*Существуют факторы, способствующие прогрессированию хронической сердечной недостаточности:*

- физическое и психическое перенапряжение;
- прогрессирование ишемической болезни сердца (развитие инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, нестабильной стенокардии).
- нарушения сердечного ритма (тахикардии — тахисистолическая форма мерцательной аритмии, трепетание предсердий, желудочковая тахикардия; брадикардии — синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, полная атриовентрикулярная блокада);
- тромбоз легочной артерии;
- резкий подъем АД, гипертензивный криз;

- воспаление легких, острые респираторные вирусные инфекции;
- выраженная анемия;
- почечная недостаточность (острая и хроническая);
- злоупотребление алкоголем;
- прием лекарственных препаратов, оказывающих кардиотоксическое действие, способствующих задержке жидкости и натрия (нестероидные противовоспалительные средства, эстрогены, андрогены, кортикостероиды), повышающих артериальное давление, вызывающих тахикардию (изадрин, эфедрин, адреналин);
- чрезмерное употребление соли и воды, и нерегулярный прием лекарственных препаратов, рекомендованных врачом для лечения сердечной недостаточности;
- увеличение массы тела (особенно быстро прогрессирующее и выраженное);
- ревматическая болезнь сердца, миокардиты, эндокардиты.

**Патогенез.** Согласно современным представлениям, развитие хронической сердечной недостаточности происходит по единым патогенетическим механизмам вне зависимости от этиологии повреждения и ведущую роль в этом процессе играет хроническая активация нейрогормональных систем. Гиперактивация нейрогормональных систем, являющаяся ключевым звеном патогенеза хронической сердечной недостаточности, ее прогрессирования, «ведет» пациента от первичного повреждения миокарда к смерти вне зависимости от характера первичного повреждения. Нейрогуморальные (нейрогормональные) изменения при хронической сердечной недостаточности характеризуются активацией симпатoadреналовой и снижением активности парасимпатической нервной системы.

*Активация симпатoadреналовой системы* на начальном этапе хронической сердечной недостаточности оказывает определенное положительное адаптивно-компенсаторное влияние на сердечно-сосудистую систему. Продолжающаяся в течение длительного времени гиперактивация симпатoadреналовой системы начинает оказывать отрицательное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы и способствует прогрессированию сердечной недостаточности вследствие следующих факторов:

- чрезмерной констрикции вен и артериол, что приводит к выраженному увеличению венозного притока (преднагрузки) и резкому росту периферического сопротивления (постнагрузки) и снижению перфузии тканей;
- увеличения ОЦК в связи с чрезмерной активацией РААС и выраженной задержкой натрия и воды в организме (увеличенный объем циркулирующей крови значительно повышает нагрузку на миокард);
- значительного повышения потребности миокарда в кислороде вследствие избытка КА и возросшей нагрузки на миокард;
- развития тяжелых нарушений сердечного ритма (мерцательной аритмии, желудочковой тахикардии, частой политопной желудочковой экстрасистолии и даже фатальных аритмий — трепетания и фибрилляции желудочков);
- непосредственного кардиотоксического эффекта (выраженная дистрофия миокарда, возможны даже некротические изменения);

– уменьшения плотности  $\beta$ -адренорецепторов в цитоплазматической мембране кардиомиоцитов в связи с их интернализацией путем эндоцитоза в цитозольные везикулы;

– повышения агрегации тромбоцитов и образования микроагрегатов тромбоцитов и микротромбов в микроциркуляторном русле, что ухудшает кровоснабжение тканей, в том числе и самого миокарда;

– перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция вследствие активации медленных кальциевых каналов с последующей перегрузкой кальцием митохондрий; в результате резко ослабевает рефосфорилирование АДФ и наступает истощение запасов креатинфосфата и АТФ; перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция вызывает также активацию фосфолипаз и протеаз, которые разрушают мембрану кардиомиоцитов и вызывают их гибель;

– непосредственный кардиотоксический эффект избытка КА связывается прежде всего с перегрузкой кардиомиоцитов кальцием.

*Активация РААС.* Гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), как и активация симпатoadреналовой системы, на начальных этапах развития хронической сердечной недостаточности имеет адаптивно-компенсаторное значение и направлена на поддержание гемодинамики и обеспечение перфузии органов и тканей на оптимальном уровне. Следует подчеркнуть, что адаптивно-компенсаторные реакции на начальном этапе хронической сердечной недостаточности обеспечиваются преимущественно циркулирующей РААС. Её активация сопровождается следующими изменениями:

– повышением сократительной способности миокарда (положительный инотропный эффект);

– выраженной вазоконстрикцией (повышение тонуса вен увеличивает венозный приток крови к сердцу — возрастает преднагрузка);

– спазмированием артерий и артериол, что увеличивает постнагрузку и обеспечивает поддержание АД на должном уровне, улучшает перфузию органов и тканей;

– увеличением ОЦК за счет усиления реабсорбции натрия и воды как непосредственно под влиянием ангиотензина II, так и вследствие увеличения секреции альдостерона;

– увеличением числа сердечных сокращений (положительный хронотропный эффект).

Длительная гиперактивация РААС приводит к следующим хроническим и трудно устранимым последствиям:

– чрезмерное увеличение ОПСС (за счет чрезмерного и постоянного спазма артериол), увеличение постнагрузки, снижение перфузии органов и тканей;

– резко выраженная задержка натрия и воды (вследствие значительно увеличенной реабсорбции воды и натрия в почечных канальцах под влиянием постоянно высокого уровня ангиотензина-II и альдостерона); это приводит к значительному увеличению ОЦК, формированию отечного синдрома, увеличению преднагрузки;

– повышение чувствительности миокарда к влияниям активированной симпатoadреналовой системы и КА; это сопровождается, в частности, увеличением риска возникновения фатальных желудочковых аритмий;

– повышение потребности миокарда в кислороде под влиянием возрастающих постнагрузки и преднагрузки и продолжающейся активации симпатoadреналовой системы;

– развитие гипертрофии, ремоделирования, апоптоза и фиброза миокарда с последующим снижением сократительной функции миокарда; гипертрофия миокарда и апоптоз кардиомиоцитов стимулируются ангиотензином-II, в развитии фиброза миокарда вследствие стимуляции синтеза коллагена огромную роль играет гиперпродукция альдостерона, в процессах ремоделирования миокарда участвуют одновременно ангиотензин-II и альдостерон;

– гипертрофия и ремоделирование сосудов с дальнейшим ростом общего периферического сосудистого сопротивления;

– хроническая клубочковая гипертензия с последующим развитием в почках фиброза, гибелью клубочков почек, падением клубочковой фильтрации, развитием хронической почечной недостаточности различной степени выраженности;

– стимуляция секреции вазопрессина (антидиуретического гормона), который повышает реабсорбцию воды в почечных канальцах, приводит к увеличению ОЦК и способствует развитию отечного синдрома, прогрессированию сердечной недостаточности;

– ингибирование вазодилатирующей кининовой системы (ангиотензин-превращающий фермент обладает кининазной активностью);

– нарушение функционирования системы натрийуретических пептидов.

Система натрийуретических пептидов (гормонов) является основным фактором, противостоящим РААС, симпатoadреналовой системе и вазопрессину.

При хронической сердечной недостаточности концентрация предсердного натрийуретического пептида возрастает, однако при этом снижается выраженность натрийуретического ответа. В конечном итоге это является пусковым механизмом в прогрессировании сердечной недостаточности, приводит к развитию отечного синдрома, а в дальнейшем — к значительным гемодинамическим нарушениям.

*Дисфункция эндотелия.* Наиболее значительные нарушения функции эндотелия при хронической сердечной недостаточности можно охарактеризовать следующим образом:

– Увеличение экспрессии, синтеза и содержания в крови эндотелина-1, который обладает резко выраженным сосудосуживающим действием. Эндотелин-1 провоцирует повышение периферического сопротивления. Кроме того, эндотелин-1 участвует в развитии гипертрофии миокарда, стимулирует синтез коллагена и развитие фиброза в сердечной мышце, способствует апоптозу кардиомиоцитов.

– Увеличение активности эндотелиального ангиотензинпревращающего фермента, что приводит к повышению синтеза сосудосуживающего фактора — ангиотензина-II и ускорению распада брадикинина и, следовательно, ослаблению его вазодилатирующего эффекта.

– Угнетение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и снижение вследствие этого продукции мощного вазодилатирующего фактора — оксида азота. Это обусловлено снижением кровотока, увеличением продукции фактора некроза опухоли- $\alpha$  (подавляет синтез оксида азота), увеличением продукции свободных радикалов (они разрушают оксид азота), снижением активности мускариновых рецепторов и уменьшением стимулирующего влияния АХ на синтез оксида азота.

– Возрастание прокоагулянтной активности эндотелия. Происходит повышение продукции тромбомодулина, угнетение фибринолиза вследствие снижения продукции тканевого активатора плазминогена и увеличения продукции ингибитора активатора плазминогена.

– Уменьшение продукции простаглицина — важнейшего фактора, обладающего антиагрегантным и антикоагулянтным эффектами, вазодилатирующим и кардиопротективным действием (защищает миокард от ишемии).

– Стимуляция продукции эндотелием супероксидных радикалов, обладающих выраженным повреждающим действием на миокард.

Кроме того, недавно установлено, что в крови больных хронической сердечной недостаточности *повышена концентрация адреномедулина* — пептида из 22 аминокислот, участвующего в регуляции сосудистого тонуса и баланса жидкости и электролитов. Адреномедулин синтезируется в сосудистой стенке и в обоих предсердиях, и в желудочках сердца. Повышенная концентрация адреномедулина коррелирует с клинической и гемодинамической выраженностью хронической сердечной недостаточности. Пептид является мощным артериальным и венозным дилататором сосудов как большого, так и малого кругов кровообращения. Он вызывает почечную вазодилатацию и увеличение скорости клубочковой фильтрации, натрийурез и диурез, а также ингибирует продукцию альдостерона и эндотелина в эндотелиальных и гладкомышечных клетках.

*Гиперпродукция провоспалительных цитокинов* (в первую очередь, фактора некроза опухоли- $\alpha$ ). Основными мишенями ФНО при хронической сердечной недостаточности являются эндотелий сосудов и миоциты. Этот цитокин модулирует функцию сердца и сосудов.

*Усиление процесса апоптоза кардиомиоцитов и клеток периферической мускулатуры.* Апоптоз кардиомиоцитов обусловлен избыточной продукцией азота оксида (в первую очередь под влиянием фактора некроза опухоли- $\alpha$ ), увеличением концентрации ионов кальция в цитоплазме кардиомиоцитов, образованием в большом количестве свободных кислородных радикалов, увеличением содержания в кардиомиоцитах сфингизина.

*Нарушение эндотелий-зависимой дилатации артериол*, что обуславливает длительное сохранение повышенного ОПСС и, следовательно, увеличивает потребность миокарда в кислороде и снижает его сократительную способность.

В итоге гиперактивация симпатoadренальной системы, миокардиальной РАС и РААС – АДГ при хронической сердечной недостаточности способствует:

- раннему ремоделированию и дисфункции миокарда;
- тотальной вазоконстрикции со снижением перфузии органов и тканей;
- задержке натрия и воды, повышению ОЦК;
- повышению пред- и постнагрузки;

– дальнейшему снижению сократимости и насосной функции миокарда, прогрессированию хронической сердечной недостаточности.

*Общими чертами внутрисердечной гемодинамики* при недостаточности сердца являются:

– увеличение остаточного диастолического объема крови вследствие неполной систолы;

– повышение диастолического давления в желудочках вследствие увеличения остаточного систолического объема крови;

– дилатация сердца;

– изменение минутного объема крови (уменьшение, но может быть и повышение);

– при левожелудочковой недостаточности — повышение давления в левом предсердии, малом круге кровообращения и правом желудочке (может быть отек легких), при правожелудочковой недостаточности — повышение давления в венах большого круга кровообращения, в правом предсердии.

*Основные клинические признаки сердечной недостаточности:* одышка, тахикардия, цианоз, отеки.

*Сердечно-легочная недостаточность.* «Легочное сердце» (сердечно-легочная недостаточность) — патологический процесс, заключающийся в резком возрастании сопротивления сердечному выбросу в сосудах малого круга кровообращения и развитии вследствие этого декомпенсации насосной функции правого желудочка сердца.

Различают острую и хроническую сердечно-легочную недостаточность. *Острое «легочное сердце»* развивается в результате быстрого возрастания сопротивления в сосудах малого круга (массивная эмболия, массивный тромбоз легочных сосудов). Преобладают симптомы острой перегрузки правого желудочка и его относительная коронарная недостаточность. *Хроническое «легочное сердце»* возникает при постепенном возрастании сопротивления в малом круге (хронические воспалительные заболевания легких, пневмосклероз, эмфизема, гипертензия и др.). При этом наблюдается прогрессивно нарастающая декомпенсация сердечной деятельности по правожелудочковому типу.

### **2.3. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

*Этиотропная терапия* при сердечной недостаточности направлена на прекращение или ослабление действия патогенного фактора. *Патогенетическая терапия* направлена на разрыв ведущих и второстепенных звеньев патогенеза сердечной недостаточности.

При лечении *миокардиальной формы* сердечной недостаточности необходимо:

– уменьшить степень нарушения энергообеспечения кардиомиоцитов (антигипоксанты; антиоксиданты, коронародилататоры);

– защитить мембраны и ферменты кардиомиоцитов (антиоксиданты, препараты с мембранопротекторным действием);



– уменьшить степень дисбаланса ионов и жидкости в миокарде (регуляторы транспорта ионов через мембраны, калийсберегающие диуретики, блокаторы кальциевых каналов и др.);

– корригировать адрено- и холинергические влияния на сердце, его адренохолинореактивные свойства (симпатолитики, адреноблокаторы, адреномиметики) при достаточном резерве (холиномиметики).

Для лечения сердечной недостаточности *при перегрузке* следует снизить нагрузку на сердце путем:

– уменьшения постнагрузки (снижения тонуса резистивных сосудов), то есть использование вазодилататоров,  $\alpha$ -адреноблокаторов, адренолитиков;

– уменьшения преднагрузки (снижение возврата венозной крови к сердцу), то есть использование венозных вазодилататоров, мочегонных;

– снижения «инотропизма» (применение симпатолитиков,  $\beta$ -адреноблокаторов, ганглиоблокаторов).

*Симптоматическая терапия* обеспечивает уменьшение проявления ряда симптомов заболевания, усугубляющих общее состояние болезни. С этой целью применяют седативные, анальгетические средства и т. д.

## 2.4. НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА (АРИТМИИ)

### 2.4.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АРИТМИЙ

**Аритмии** (от греч. *a* — не, *rhythmos* — теку, ритм) — типовая форма патологии сердца, характеризующаяся нарушением частоты и периодичности генерации импульсов возбуждения и (или) последовательности возбуждения предсердий и желудочков.

Возникновение аритмий чаще всего ассоциируется с наличием органического заболевания сердца различной этиологии — ишемией, воспалением, дегенеративными изменениями, токсическим поражением. Однако их регистрируют также у лиц с практически здоровым сердцем, у которых с помощью современных методов исследования не выявляют какой-либо патологии. Установлено, что возникновение аритмий учащается параллельно увеличению возраста пациентов. В связи с этим в общей популяции определяется наличие взаимосвязи между распространённостью ишемической болезни сердца и частотой обнаружения нарушений ритма сердца. Наиболее часто аритмии сердца наблюдаются при коронарной недостаточности. Так, в остром периоде инфаркта миокарда аритмии регистрируются у 95–100 % пациентов.

**Этиология.** Аритмии являются следствием нарушения автоматизма, возбудимости и проводимости миокарда, или их комбинаций. Причины аритмий можно условно подразделить на четыре группы:

– нарушения нейрогуморальной регуляции электрофизиологических процессов в миокарде;

– органические поражения миокарда, его аномалии, врождённые или наследственные дефекты с повреждением мембран и клеточных структур;

– сочетание нарушений нейрогуморальной регуляции ритма и органической патологии сердца;

– ишемическое повреждение миокарда, в том числе обусловленное действием лекарственных средств.

Одной из основных причин нарушений сердечного ритма является изменение физиологического соотношения между тонической активностью симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. В эксперименте на животных практически любую из известных форм аритмий — от синусовой тахикардии до фибрилляции желудочков — можно вызвать, воздействуя на некоторые отделы головного мозга: кору, лимбические структуры, гипоталамо-гипофизарную систему, с которой тесно связаны находящиеся в ретикулярной формации продолговатого мозга центры симпатической и парасимпатической регуляции сердечной деятельности. Одним из наиболее ярких примеров нарушений ритма, обусловленных дисбалансом симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы, является снижение электрической стабильности сердца при психоэмоциональном стрессе.

Аритмии часто имеют место при эндокринопатиях. Так, при тиреотоксикозе наблюдаются нарушения сердечного ритма, обусловленные повышением адренореактивности сердца. Одной из частых «эндокринных» причин возникновения аритмий является избыточное образование минералокортикоидов в коре надпочечников. Механизм аритмогенного эффекта минералокортикоидов (прежде всего, наиболее активного из них — альдостерона) связан с дисбалансом  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  в организме. Альдостерон, действуя на почечные каналцы, стимулирует реабсорбцию  $\text{Na}^+$  из первичной мочи и усиление экскреции  $\text{K}^+$ , в результате чего возникает гипокалиемия, которая способствует нарушению процессов реполяризации мембран кардиомиоцитов и возникновению аритмий.

Органические поражения миокарда, обуславливающие возникновение аритмий: инфаркт миокарда, кардиосклероз, миокардиты, кардиомиопатия и др.

Мочегонные препараты (например, фуросемид), усиливая экскрецию  $\text{K}^+$ , способствуют возникновению гипокалиемии. Сердечные гликозиды (например, строфантин), угнетая  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазу мембран кардиомиоцитов, снижают активность этого фермента, что сопровождается уменьшением содержания  $\text{K}^+$  и увеличением концентрации  $\text{Na}^+$  в саркоплазме кардиомиоцитов. Снижение внутриклеточной концентрации  $\text{K}^+$  приводит к замедлению процессов реполяризации мембран кардиомиоцитов, что способствует возникновению аритмий.

**Патогенез.** Согласно современным представлениям, в основе возникновения аритмий лежат нарушения образования или проведения импульса (потенциала действия). Однако чаще всего аритмии возникают при участии обоих механизмов (рис. 3).

**Нарушения образования импульса.** Нарушение образования импульса может быть обусловлено нарушением автоматизма и повышением возбудимости кардиомиоцитов (рис. 3).

Автоматизм (автоматия) — способность кардиомиоцитов спонтанно генерировать потенциал действия. Способностью к автоматизму обладают все атипичные кардиомиоциты (клетки проводящей системы сердца), но не обладают рабочие кардиомиоциты (клетки сократительного миокарда).

Возбудимость — свойство клеток возбудимых тканей воспринимать действие раздражителя и реагировать на него реакцией возбуждения. Возбудимость сердечной мышцы выражается в способности генерировать потенциал действия в ответ на раздражение.

В норме автоматизм проявляет только синоатриальный узел (СА-узел, узел Киса–Флека), являющийся нормотопным (т. е. нормально расположенным) водителем ритма. Частота генерации импульсов клетками СА-узла в покое у взрослого человека составляет 60–90 в мин. СА-узел называется истинным водителем ритма, или пейсмекером 1-го порядка (от англ. *pacemaker* — водитель ритма). Остальные структуры проводящей системы сердца (атриовентрикулярный узел, пучок Гиса, ножки пучка Гиса, волокна Пуркинье), также способны спонтанно генерировать импульсы, однако собственная частота разрядов клеток этих отделов мала. Она тем ниже, чем дальше от пейсмекера 1-го порядка расположены клетки (градиент автоматии). Благодаря этому в нормальных условиях потенциал действия в этих клетках проводящей системы сердца возникает в результате прихода возбуждения от более часто разряжающихся верхних отделов (клетки СА-узла), и их собственный автоматизм «не успевает» проявиться.



Рис. 3. Патогенез сердечных аритмий

Таким образом, нижележащие структуры проводящей системы сердца проявляют автоматизм лишь при нарушении поступления импульсов от СА-узла, и поэтому называются *латентными* (скрытыми, потенциальными) водителями ритма.

**Изменения нормального автоматизма.** Как известно, в основе процесса автоматизма лежит медленная спонтанная диастолическая деполяризация (рис. 4), постепенно уменьшающая мембранный потенциал до критического уровня (порог возбуждения), с которого начинается быстрая деполяризация мембраны (фаза 0 потенциала действия).

Изменения нормального автоматизма сердца приводят к возникновению синусовых аритмий. На продолжительность спонтанной диастолической деполяризации и, следовательно, частоту генерации импульсов клетками СА-узла оказывают влияние следующие механизмы.

*Скорость спонтанной диастолической деполяризации* (наиболее важный). При её возрастании порог возбуждения достигается быстрее и происходит учащение синусового ритма (тахикардия). Замедление спонтанной диастолической деполяризации, ведёт к замедлению синусового ритма (брадикардия).

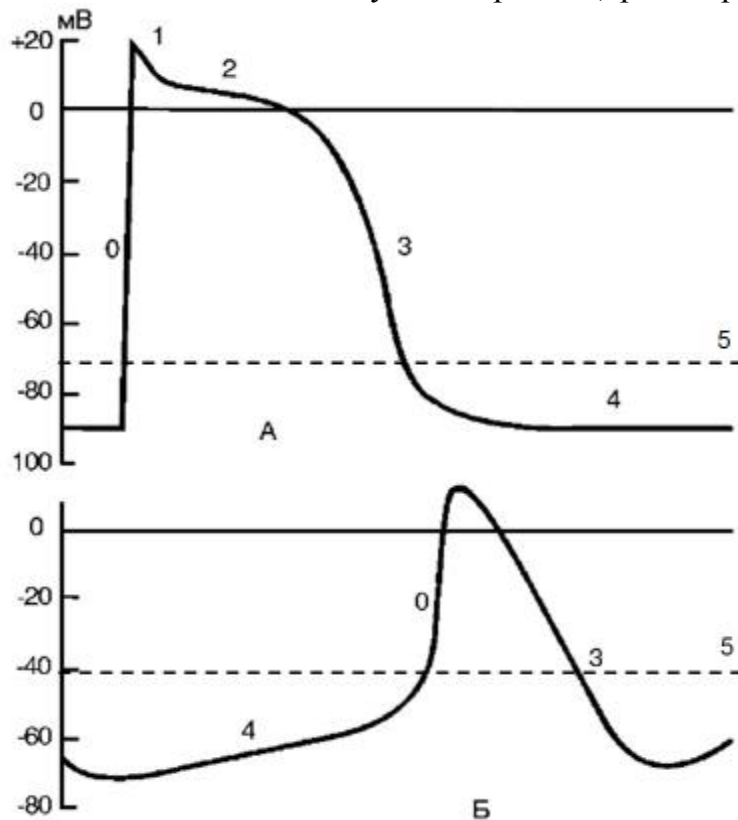


Рис. 4. Потенциал действия:

*A* — рабочий (типичный) кардиомиоцит; *B* — клетка синоатриального узла (атипичный кардиомиоцит): 0 — фаза быстрой деполяризации; 1 — фаза ранней быстрой реполяризации; 2 — фаза медленной реполяризации (фаза «плато»); 3 — фаза быстрой реполяризации; 4 — фаза потенциала покоя; 5 — порог возбуждения

*Величина потенциала покоя клеток СА-узла.* Если величина потенциала покоя становится более отрицательной (например, в результате гиперполяризации мембраны при действии ацетилхолина), требуется больше времени для достижения порога возбуждения (при условии, что скорость спонтанной диастолической деполяризации остаётся неизменной), возникает брадикардия. Если потенциал покоя клеток СА-узла становится менее отрицательным, соответственно требуется меньше времени для достижения порога возбуждения, развивается тахикардия.

*Изменение порога возбуждения.* Более отрицательное значение величины порога возбуждения клеток СА-узла способствует учащению синусового ритма, а менее отрицательное значение — урежению синусового ритма.

Возможны и различные комбинации трёх основных электрофизиологических механизмов, регулирующих автоматизм СА-узла.

**Аномальный автоматизм.** В норме ритм сердечных сокращений задают клетки СА-узла — истинные водители ритма (пейсмекеры 1-го порядка). Все остальные клетки проводящей системы сердца разряжаются, как и рабочий миокард, под действием распространяющегося возбуждения. Потенциал действия в них возникает под влиянием токов от возбуждённых участков миокарда до того, как в результате их собственной медленной спонтанной диастолической деполяризации их мембранный потенциал достигнет порога возбуждения.

*Аномальный автоматизм* — это появление пейсмекерной активности в клетках сердца, не являющихся в норме водителями сердечного ритма (т. е. они становятся водителями ритма сердца вместо клеток СА-узла).

Если по той или иной причине возбуждение СА-узла не возникает либо не может перейти на предсердие вследствие нарушения проводимости, роль водителя ритма берёт на себя атриовентрикулярный узел (АВ-узел, узел Ашоффа–Тавара) — пейсмекер 2-го порядка (частота генерации импульсов 40–60 в мин). Если проведение возбуждения от предсердий к желудочкам полностью нарушено, то желудочки сокращаются в ритме пейсмекера 3-го порядка (частота генерации импульсов менее 40 в мин), расположенного в проводящей системе желудочков.

СА-узел называют *нормотопным* (нормально расположенным) водителем ритма, а очаги возбуждения в остальных отделах проводящей системы сердца — *гетеротопными* (ненормально расположенными). *Эктопический* водитель ритма — источник сердечных импульсов, расположенный в любом месте миокарда помимо СА-узла.

Сокращение сердца, вызванное импульсом из гетеротопного очага возбуждения, называют замещающим, а последовательность сокращений — *замещающим* ритмом. Такие ритмы выполняют защитную функцию, поддерживая относительно высокую ЧСС при выраженном замедлении импульсации из СА-узла.

Гетеротопные очаги возбуждения могут определять ЧСС в случае, если их скорость генерации импульсов (соответственно, частота) будет больше, чем у СА-узла. Например, на фоне высокой концентрации КА может усиливаться автоматизм клеток нижележащих отделов проводящей системы сердца, и если частота их деполяризации оказывается больше частоты генерации импульсов клетками СА-узла, это приводит к появлению *эктопического* ритма (например, экстрасистолия). Такие эктопические ритмы могут возникать при ишемии миокарда, гипоксии, при электролитных нарушениях и т. д.

При поражении миокарда (например, ишемии и др.) рабочие кардиомиоциты могут приобретать патологическую способность к автоматизму. Если скорость спонтанной диастолической деполяризации таких кардиомиоцитов превышает частоту генерации импульсов клетками СА-узла, то эти клетки устанавливают собственную частоту сокращений сердца, становясь *эктопическим* водителем ритма.

Повышение возбудимости кардиомиоцитов наиболее часто обуславливает возникновение аритмий по механизму триггерной активности (наведённой, пусковой, от англ. trigger — спусковой крючок). Электрофизиологической основой

триггерной активности (триггерного автоматизма) являются ранние и поздние постдеполяризации (рис. 5).

*Ранняя постдеполяризация* — это преждевременная деполяризация кардиомиоцитов, которая появляется в фазу реполяризации, когда потенциал мембраны ещё не достиг величины потенциала покоя (рис. 5). Условиями возникновения ранних постдеполяризаций являются: удлинение фазы реполяризации потенциала действия и брадикардия.

При замедлении реполяризации и соответственно увеличении общей продолжительности потенциала действия может возникнуть преждевременная спонтанная деполяризация в тот момент, когда процесс реполяризации ещё не завершился. При уменьшении частоты основного ритма сердца (брадикардии) происходит постепенное возрастание амплитуды ранних надпороговых колебаний мембранного потенциала, что при достижении величины порога возбуждения может вызывать образование нового потенциала действия ещё до завершения исходного.

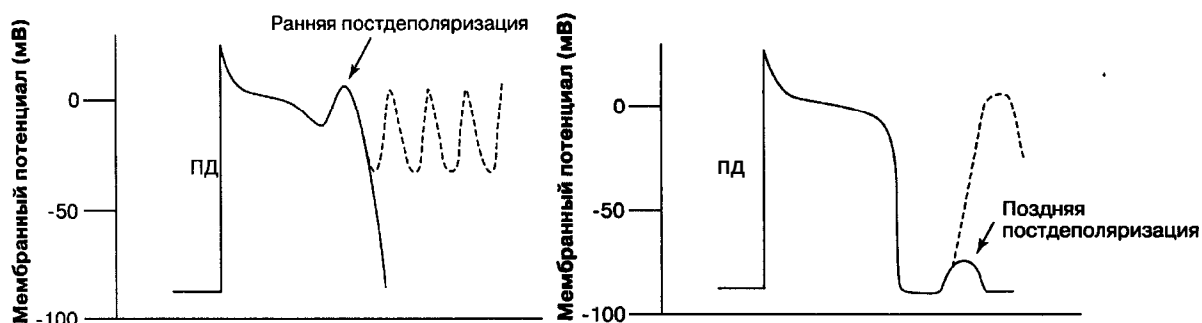


Рис. 5. Потенциал действия: триггерная активность

Этот преждевременный потенциал действия рассматривается как триггерный (наведённый), поскольку он обязан своим возникновением ранней постдеполяризации, исходящей от основного потенциала действия. В свою очередь, второй (наведённый) потенциал действия за счёт своей ранней постдеполяризации может вызвать третий, тоже триггерный потенциал действия и т. д.

Если источник триггерной активности находится в желудочках, то может развиваться желудочковая экстрасистолия или полиморфная (пароксизмальная) желудочковая тахикардия (желудочковая тахикардия типа «пируэт» — *torsade de pointes*). Электрокардиографическая картина полиморфной желудочковой тахикардии представлена на рис. 6 — желудочковые комплексы как бы «вьются» вокруг изоэлектрической оси (здесь и далее ЭКГ приведены во II стандартном отведении, скорость записи 25 мм/с).



Рис. 6. Полиморфная желудочковая тахикардия (*torsade de pointes*)

Возникновению ранних постдеполяризаций способствуют гиперкатехоламинемия, гипокалиемия, ацидоз, ишемия.

*Поздняя постдеполяризация* — это преждевременная деполяризация кардиомиоцитов, которая появляется сразу после завершения фазы реполяризации, т. е. когда электрический заряд мембраны соответствует потенциалу покоя (см. рис. 5).

Подпороговые колебания мембранного потенциала, которые в норме могут присутствовать, но никогда себя не проявляют, при патологических состояниях, сопровождающихся увеличением внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в кардиомиоцитах, могут возрастать по амплитуде, достигая порога возбуждения (см. рис. 5). Повышение внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  вызывает активацию неселективных ионных каналов, обеспечивающих усиленное поступление катионов (главным образом  $\text{Na}^+$ ) из внеклеточной среды в кардиомиоцит. В результате отрицательный заряд внутренней поверхности мембраны уменьшается, достигая величины порога возбуждения, вследствие чего возникает серия преждевременных потенциалов действия.

Поздние постдеполяризации часто появляются при инфаркте миокарда, могут возникнуть под действием сердечных гликозидов, катехоламинов.

**Нарушения проведения импульса.** Проводимость — способность кардиомиоцитов проводить импульсы возбуждения. Существует три основных типа нарушений проводимости: замедление или блокада проведения; повторный вход импульса (механизм re-entry); сверхнормальное проведение.

**Замедление или блокада проведения импульса.** Распространение импульса возбуждения блокируется, если он достигает участка миокарда, неспособного к возбуждению. Чаще всего проведение импульса нарушается, если он достигает кардиомиоциты, находящиеся в рефрактерной фазе. В этом случае говорят о *функциональной* блокаде. Распространение следующего импульса возбуждения может не нарушаться. Блокада, вызванная барьером в виде рубцовой ткани, замещающей кардиомиоциты, называется *фиксированной* блокадой проведения импульса.

Причиной замедления проведения импульса возбуждения или его блокады нередко бывает снижение количества потенциалзависимых  $\text{Na}^+$ -каналов клеток, которым в норме присуще свойство быстрой деполяризации (например, рабочие кардиомиоциты, волокна Пуркинье). Существует прямая зависимость между количеством потенциалзависимых  $\text{Na}^+$ -каналов и величиной потенциала покоя. Так, при уменьшении мембранного потенциала покоя рабочего кардиомиоцита до уровня  $-50$  мВ (в норме  $-90$  мВ) инактивируется около половины всех  $\text{Na}^+$ -каналов. В этом случае возбуждение и проведение импульса становятся невозможными (например, в зоне ишемии миокарда).

В определенных случаях даже при значительном уменьшении потенциала покоя проведение импульса возбуждения, правда, существенно замедленное, сохраняется. Такое проведение осуществляется медленными  $\text{Ca}^{2+}$ -каналами и «медленными»  $\text{Na}^+$ -каналами, которые устойчивы к снижению потенциала покоя (рис. 7).

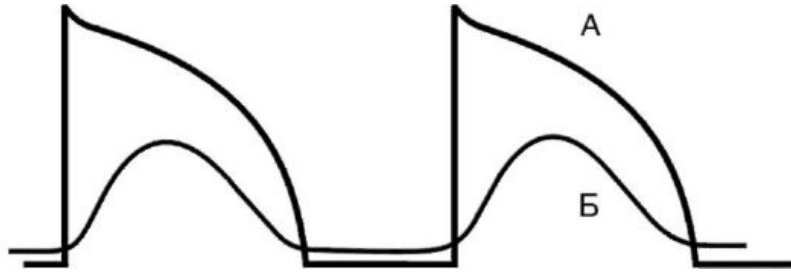


Рис. 7. Влияние острой ишемии миокарда на потенциал действия рабочего (типичного) кардиомиоцита:

*A* — нормальный потенциал действия; *Б* — «медленный» потенциал действия

В рабочих кардиомиоцитах существуют только быстрые  $\text{Na}^+$ -каналы, но в условиях ишемии миокарда одна половина этих каналов инактивируется, а другая половина может превратиться в аномальные «медленные»  $\text{Na}^+$ -каналы. Таким образом, «быстрые» клетки превращаются в «медленные» кардиомиоциты, при прохождении через которые импульс возбуждения может замедлить свое распространение или блокироваться.

**Повторный вход импульса (механизм re-entry).** Этим термином обозначают явление, при котором электрический импульс, совершая движение по замкнутому кругу (петле, кольцу) в миокарде, возвращается к месту своего возникновения (circus movement).

Различают macro re-entry (макроцентри) и micro re-entry (микрорентри). При таком делении учитывают размеры круга (петли), в которой осуществляется повторный вход импульса.

В норме импульсы из СА-узла строго упорядоченно распространяются по сердцу, вызывая деполяризацию всех волокон миокарда, после чего затухают. Каждый участок миокарда и проводящей системы деполяризуются под действием одного импульса только один раз (в силу рефрактерности кардиомиоцитов).

Для развития механизма re-entry необходимы следующие условия:

- существование 2 каналов проведения импульса, разделенных между собой функционально или анатомически;
- односторонняя блокада проведения импульса;
- наличие потенциально замкнутой петли движения импульса (например, в местах разветвления волокон проводящей системы, зонах контактов окончаний волокон Пуркинье с кардиомиоцитами);
- замедление проведения импульса по цепи re-entry (замедление скорости проведения импульса, так что ни в одной точке петли волна возбуждения не встречается с зоной рефрактерности).

Соблюдение этих условий возможно в том случае, если соседние клетки миокарда будут различаться по скорости проведения импульсов и продолжительности рефрактерного периода (например, функционально гетерогенный участок при ишемии миокарда).

На рис. 8 показано распространение волны возбуждения в норме. Импульс достигает точки «х» и далее следует по двум параллельным путям ( $\alpha$  и  $\beta$ ) в нижележащие отделы проводящей системы. Скорость проведения и рефрактерность путей  $\alpha$  и  $\beta$  одинаковы, поэтому две волны возбуждения одновременно



приходят в дистальный участок проводящей системы, где гасят друг друга (затухание импульса).

На рис. 9 показано, что происходит, если проведение импульса по одному из путей заблокировано. В этом случае прохождение импульса возбуждения из верхних в нижние отделы проводящей системы возможно только по пути  $\alpha$  (рис. 9, а). Распространяясь, импульс может достигнуть конечной точки пути  $\beta$  («у»). Если проводимость дистальных отделов пути  $\beta$  тоже нарушена, то импульс продолжает распространяться в нижележащие участки. Однако иногда импульс способен проводиться по пути  $\beta$  ретроградно (вверх), и это явление — одно из обязательных условий реализации механизма re-entry (рис. 9, б).

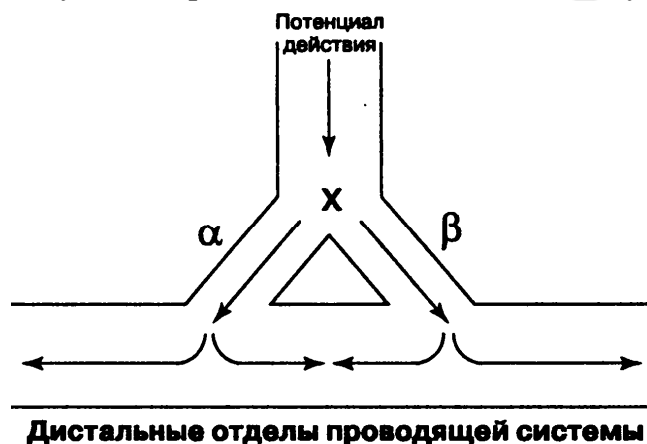


Рис. 8. Проведение импульса в норме (конечные волокна Пуркинью)

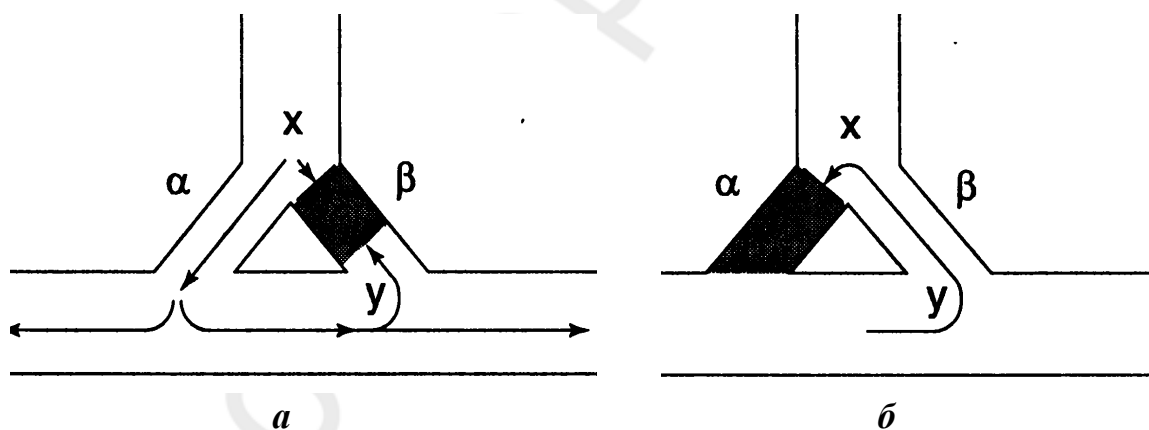


Рис. 9. Механизм повторного входа импульса (re-entry). Односторонняя блокада

Нарушение, при котором импульс распространяется по проводящим путям только ретроградно, называют *односторонней блокадой*. Односторонняя блокада проведения импульса наблюдается в участках миокарда, где соседние клетки имеют разный рефрактерный период (например, при ишемии миокарда).

Импульс, распространяющийся ретроградно по пути  $\beta$ , может вновь достигнуть точки «х». Если в этот момент путь  $\alpha$  находится в фазе реполяризации, то повторная волна возбуждения затухает в точке «х» (рис. 9, б).

Если скорость ретроградного проведения импульса по пути  $\beta$  меньше, чем в норме, то в этом случае время, за которое повторная волна возбуждения проводится по пути  $\beta$ , достаточно для полной реполяризации пути  $\alpha$  (рис. 10). Дос-

тигнув точки «х», импульс вновь активизирует путь  $\alpha$ , замыкая круг, по которому постоянно циркулирует волна возбуждения. Этот круг может существовать неопределенно долгое время, при этом каждое прохождение импульса активизирует дистальные отделы проводящей системы, после чего волна возбуждения распространяется по всему миокарду, вызывая тахикардию.

Таким образом, сущность механизма re-entry заключается в том, что импульс повторно входит в участок миокарда или проводящей системы, что создаёт циркуляцию волны возбуждения.

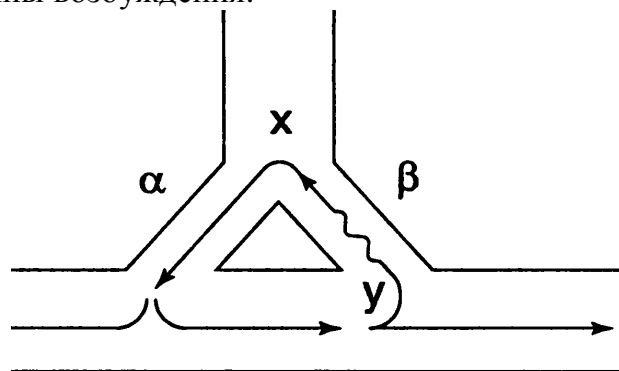


Рис. 10. Механизм повторного входа импульса (re-entry). Замедление ретроградного проведения импульса

**Сверхнормальное проведение** возникает в случае, если импульс возбуждения из СА-узла быстрее достигает желудочков по дополнительным путям предсердно-желудочкового проведения. К таким путям относятся: пучок Кента (правый и левый), Джеймса и некоторые другие. Правый пучок Кента соединяет правое предсердие с правой ножкой пучка Гиса, а левый пучок — левое предсердие с левой ножкой пучка Гиса. Пучок Джеймса соединяет предсердия с нижней частью АВ-узла. По этим дополнительным проводящим путям импульсы возбуждения из СА-узла достигают части желудочков раньше импульсов, которые идут обычным путём через АВ-узел. Это приводит к преждевременной активации части желудочков, другая их часть возбуждается позже импульсами, проходящими через АВ-узел. При этом происходит взаимное наложение проводимых импульсов возбуждения и возникает тахикардия (например, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта).

#### 2.4.2. АРИТМИИ, ВОЗНИКАЮЩИЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ НАРУШЕНИЯ АВТОМАТИЗМА

Нарушение автоматизма сердца проявляется изменением частоты и регулярности его сокращений. В зависимости от места генерации аномального импульса возбуждения выделяют две группы аритмий.

**Номотопные аритмии** (возникают в СА-узле):

- синусовая тахикардия;
- синусовая брадикардия;
- синусовая аритмия;
- синдром слабости СА-узла.

**Гетеротопные аритмии** (возникают вне СА-узла):

- предсердный медленный ритм;

- атриовентрикулярный (узловой) ритм;
- миграция водителя ритма;
- идиовентрикулярный (желудочковый) ритм;
- диссоциация с интерференцией.

**Синусовая тахикардия** — это увеличение в покое частоты генерации импульсов возбуждения в СА-узле выше нормы (более 90 импульсов в мин) с одинаковыми интервалами между ними (рис. 11).

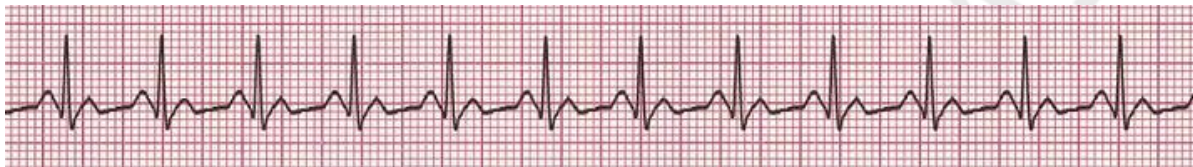


Рис. 11. Синусовая тахикардия. Нормальные зубцы Р и комплексы QRS; ЧСС больше 90 уд/мин

Электрофизиологический механизм: ускорение спонтанной диастолической деполяризации мембраны клеток СА-узла.

Причины развития синусовой тахикардии:

- усиление влияния на сердце симпатико-адреналовой системы, что имеет место при стрессе, физической нагрузке, острой кровопотери, гипертермии, гипоксемии, гипогликемии и др.);

- снижение влияния на сердце парасимпатической нервной системы, что может быть обусловлено повреждением центральных нервных образований (подкорковых ядер, ретикулярной формации, ядер продолговатого мозга); проводящих путей; парасимпатических ганглиев и нервных стволов; холинореактивных свойств сердца;

- прямое действие повреждающих факторов различной природы (физических, химических, биологических) на клетки СА-узла (механической травме, токсическом миокардите, инфаркте миокарда и др.).

**Синусовая брадикардия** — уменьшение в покое частоты генерации импульсов возбуждения СА-узлом ниже нормы (как правило, 40–60 импульсов в мин) с одинаковыми интервалами между ними (рис. 12).

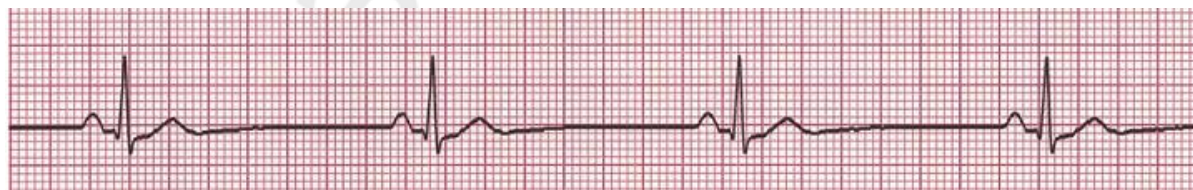


Рис. 12. Синусовая брадикардия. Нормальные зубцы Р и комплексы QRS; ЧСС меньше 60 уд/мин

Электрофизиологический механизм: замедление спонтанной диастолической деполяризации мембран клеток СА-узла.

Причины развития синусовой брадикардии:

- активация эффектов парасимпатической нервной системы на сердце, которая отмечается при раздражении ядер блуждающего нерва или его окончаний (например, при менингитах, энцефалитах). Рефлекторное усиление вагусных влияний при натуживании (проба Вальсальвы); надавливании на глазные яблоки

(рефлекс Ашнера), а также в зоне проекции бифуркации сонной артерии (рефлекс Геринга) и в области солнечного сплетения (рефлекс Гольца);

– снижение симпатических и адреналовых эффектов на сердце, что имеет место при повреждении симпатических структур (например, гипоталамуса) или снижении адренореактивных свойств сердца (гипотиреоз, действие  $\beta$ -адреноблокаторов);

– прямое действие повреждающих факторов различной природы (физических, химических, биологических) на клетки СА-узла (механическая травма; инфаркт; интоксикации — опиатами, жёлчными кислотами и др.).

**Синусовая аритмия** — нарушение сердечного ритма, характеризующееся неравномерными интервалами между отдельными электрическими импульсами, исходящими из СА-узла (рис. 13).



Рис. 13. Синусовая аритмия. Нормальные зубцы Р и комплексы QRS

Электрофизиологический механизм: колебания скорости (увеличение, снижение) спонтанной диастолической деполяризации клеток СА-узла.

Причины развития: флуктуация (усиление/ослабление) или нарушение соотношения симпатико-адреналовых и парасимпатических воздействий на миокард; действие повреждающих факторов непосредственно на клетки СА-узла (травма, кровоизлияние, опухоль и др.).

Синусовая аритмия, связанная с фазами дыхания, называется *дыхательной* аритмией и наблюдается у новорождённых, у здоровых людей молодого возраста, а также у взрослых людей во время сна.

Во время выдоха, в связи с поступлением соответствующей импульсации от лёгочной ткани, повышается тонус блуждающего нерва, а во время вдоха он снижается. Это вызывает чередование периодов урежения и учащения сердечного ритма. У взрослых людей с развитой системой регуляции вегетативных функций, это различие проявляется лишь во время сна, когда регуляторные механизмы в определённой степени заторможены. У новорождённых такие механизмы не сформированы.

**Синдром слабости СА-узла** (син.: синдром брадикардии-тахикардии) — это неспособность СА-узла обеспечивать ритм сердца, адекватный уровню жизнедеятельности организма.

Электрофизиологический механизм: нарушение автоматизма СА-узла, возникновение на этом фоне гетеротопных (эктопических) очагов ритмической активности.

Причины развития:

– расстройство «сбалансированности» симпатико-адреналовых и парасимпатических влияний на сердце с преобладанием последних (при неврозах и др.);

- нарушение адрено- и холинореактивных свойств клеток СА-узла;
- повреждение клеток СА-узла (инфаркт миокарда, миокардиты и др.).

Основные ЭКГ-проявления: периодическая или постоянная синусовая брадикардия, сменяющаяся синусовой тахикардией, трепетанием или мерцанием предсердий, медленное восстановление синусового ритма после прекращения синусовой тахикардии, эпизоды остановки СА-узла.

*Изменение показателей гемодинамики.* Синусовая тахикардия может сопровождаться увеличением сердечного выброса (за счёт повышения ЧСС), а также незначительным возрастанием систолического АД.

Синусовая брадикардия может сочетаться с понижением величины сердечного выброса, снижением АД, с потерей сознания в связи с ишемией мозга при ЧСС 35 в мин и ниже (при синдроме слабости СА-узла).

Прекращение генерации импульсов СА-узлом (синдром остановки СА-узла) более чем на 10–20 секунд обуславливает потерю сознания и развитие судорог. Это состояние называют *синдромом Морганьи–Адамса–Стокса*. Патогенетической основой синдрома является ишемия мозга.

**Гетеротопные аритмии** (син. эктопические; от греч. *ektopos* — смещённый). Снижение активности или прекращение деятельности СА-узла в результате его функционального или органического повреждения способствует созданию условий для включения автоматических центров второго и третьего порядка. При этом эктопический очаг с его обычным ритмом, более низким, чем у СА-узла, принимает на себя функцию пейсмекера. В связи с этим нарушения ритма такого типа носят название гетеротопных, пассивных или замещающих (синусовый ритм) аритмий.

**Предсердный медленный ритм.** Эктопический водитель ритма находится, как правило, в левом предсердии. На ЭКГ выявляются редкие импульсы возбуждения (менее 70–80 импульсов в мин). Может наблюдаться при неврозах, врождённых и приобретённых пороках сердца, кардиомиопатиях.

**Атриовентрикулярный (узловой) ритм** развивается в тех случаях, когда импульсы в СА-узле или вообще не возникают или генерируются с меньшей частотой, чем в клетках АВ-узла. Источником импульсов может быть верхняя, средняя или нижняя часть АВ-узла. Чем выше локализация пейсмекера, тем больше частота генерируемых им импульсов. На ЭКГ выявляется отрицательный зубец Р во всех отведениях, который может располагаться перед желудочковым комплексом QRS, наслаиваться на него или находится после него в зависимости в какой части АВ-узла находится источник импульсов (рис. 14).



Рис. 14. Атриовентрикулярный ритм из верхней части АВ-узла. Инверсия зубца Р, ЧСС — 40 уд/мин

**Миграция водителя ритма** характеризуется перемещением пейсмейкера из СА-узла в нижележащие отделы (преимущественно в АВ-узел) и обратно. Ритм сердца при этом зависит от нового источника импульсов и поэтому становится неправильным.

**Идиовентрикулярный (желудочковый) ритм** развивается как замещающий при подавлении активности центров первого и второго порядка. Импульсы генерируются, как правило, в пучке Гиса, в одной из его ножек и, реже, в волокнах Пуркинье. При этом частота генерации импульсов составляет 20–40 в минуту и менее. На ЭКГ комплексы QRS уширены, деформированы, зубец P, как правило, отсутствует (совпадает с комплексом QRS) (рис. 15).



Рис. 15. Идиовентрикулярный ритм. Отсутствие зубца P, уширенный и деформированный QRS; ЧСС — 20–40 уд/мин

**Диссоциация с интерференцией** заключается в одновременной, несогласованной работе двух генераторов сердечного ритма: как правило, номотопного — синоатриального и гетеротопного — чаще всего атриовентрикулярного или желудочкового.

*Изменение показателей гемодинамики.* При предсердном медленном ритме эти нарушения сходны с таковыми при синусовой брадикардии. При атриовентрикулярном ритме нарушения гемодинамики определяются в основном одновременным или почти одновременным сокращением предсердий и желудочков. В связи с этим нарушается кровенаполнение полостей сердца, что обуславливает снижение его ударного и минутного выбросов, а также системного АД. При идиовентрикулярном ритме и диссоциации с интерференцией наблюдаются сходные изменения.

### 2.4.3. АРИТМИИ, ВОЗНИКАЮЩИЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ НАРУШЕНИЙ ПРОВОДИМОСТИ

Проводимость — способность клеток сердца проводить импульсы возбуждения. Эта функция свойственна проводящей системе и сократительному миокарду.

Нарушения проводимости в сердце по изменению скорости проведения импульса возбуждения подразделяют на две группы (рис. 16):

- замедление или блокада проведения импульсов возбуждения;
- ускорение проведения импульсов возбуждения.

Замедление или блокада проведения импульсов возбуждения являются следствием функциональных или органических изменений в проводящей системе сердца.

Причины развития:

- повышение эффективности парасимпатических влияний на сердце и (или) его холинореактивных свойств;

– непосредственное повреждение клеток проводящей системы сердца различными факторами физического, химического и биологического происхождения. Наиболее часто такими факторами являются инфаркт миокарда, миокардит, операционные (кардиохирургические) травмы, рубцы, опухоли, интоксикация алкоголем, никотином, действие бактериальных токсинов (при дифтерии, скарлатине, брюшном тифе), вирусной инфекции и др.



Рис. 16. Виды нарушений проводимости в сердце

**Нарушение синоатриального проведения** заключается в замедлении или блокаде проведения импульсов возбуждения от СА-узла к предсердиям, что обуславливает выпадение отдельных сердечных сокращений. В результате наблюдается замедление частоты и нарушение регулярности сердечных сокращений (рис. 17).



Рис. 17. Синоатриальная блокада. Выпадения отдельных сердечных циклов PQRST

**Нарушение внутрипредсердного проведения.** При этом нарушается проведение импульсов возбуждения по проводящим путям предсердий. Наиболее важную роль играет расстройство проведения импульсов по межпредсердному пучку Бахмана, так как при этом нарушается синхронная деятельность правого и левого предсердий. На ЭКГ отмечается расширение зубца Р, изменение его формы (расщеплённость, двугорбость и др.).

**Нарушение атриовентрикулярного проведения** характеризуется замедлением или блокадой проведения импульсов возбуждения из предсердий в же-

лудочки в области АВ-узла. Атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) бывает трёх степеней, из них первые две степени называют неполной, а третья — полная АВ-блокада сердца.

**Атриовентрикулярная блокада I степени** проявляется задержкой проведения импульса в АВ-узле. Электрокардиографически она характеризуется стойким удлинением интервала PQ более 0,20 с (рис. 18).



Рис. 18. АВ блокада I степени. Стойкое удлинение интервала PQ

**Атриовентрикулярная блокада II степени** подразделяется по классификации Мобитца на два типа.

*Первый тип Мобитца* характеризуется постепенным прогрессирующим удлинением интервала PQ с последующим выпадением одного желудочкового комплекса (период Самойлова–Венкенбаха), после чего продолжительность интервала PQ возвращается к норме, но тут же вновь начинает удлиняться (рис. 19). Таким образом, процесс носит циклический характер.

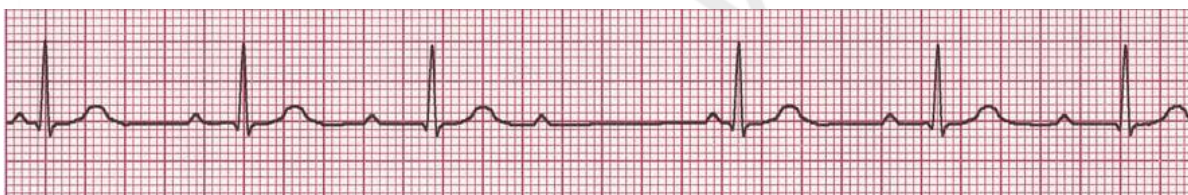


Рис. 19. АВ блокада II степени (тип I Мобитца). Интервал PQ постепенно удлиняется вплоть до выпадения единичного комплекса QRS (после 4-го зубца P)

Возникновение периодов Самойлова–Венкенбаха связано с формированием сначала относительной, а затем абсолютной рефрактерности АВ-узла. В последнем случае АВ-узел оказывается неспособным к проведению импульса возбуждения от предсердий к желудочкам. Очередное сокращение желудочков выпадает. В течение этой паузы возбудимость АВ-узла восстанавливается до нормы, и весь цикл повторяется вновь.

*Второй тип Мобитца* характеризуется выпадением желудочковых комплексов без предшествующего постепенного удлинения интервала PQ. В этом случае через АВ-узел проходит от предсердий к желудочкам только каждый 2-й или 3-й импульс (рис. 20). Частота сердечных сокращений значительно урежается, могут возникать выраженные нарушения гемодинамики.





Рис. 20. АВ блокада II степени (тип II Мобитца). Выпадение отдельных комплексов QRS (после 2, 5-го зубца Р) не сопровождается постепенным удлинением интервала PQ

**Полная атриовентрикулярная блокада** характеризуется тем, что ни один импульс возбуждения не проходит от предсердий к желудочкам, предсердия и желудочки сокращаются независимо друг от друга (рис. 21). Источник ритма предсердий находится в СА-узле, а источник ритма желудочков — в АВ-узле или в системе пучка Гиса.



Рис. 21. АВ блокада III степени (полная АВ блокада). Зубцы Р и комплексы QRS появляются независимо друг от друга

**Внутрижелудочковые нарушения проведения** заключаются в торможении или блокаде распространения электрического импульса по ножкам пучка Гиса, его разветвлениям и волокнам Пуркинье.

*Изменение показателей гемодинамики.* Нарушения гемодинамики зависят от длительности эпизода аритмии, характера основного заболевания и уровня повреждения проводящей системы сердца.

Нарушение внутрисердечного и внутрижелудочкового проведения импульса возбуждения существенно изменяет частоты и ритма сердечных сокращений. В связи с этим системные гемодинамические расстройства определяются основным заболеванием сердца (например, миокардит, инфаркт миокарда и др.).

АВ-блокада I степени обычно не сопровождается значительными нарушениями системной гемодинамики. АВ-блокады II и особенно III степени (полная АВ-блокада), как правило, обуславливают существенные расстройства кровообращения (снижение сердечного выброса, уменьшение АД, нарушение циркуляции крови в органах и тканях).

Блокада проведения импульсов на любом уровне проводящей системы сердца (чаще полная АВ-блокада) может осложниться *синдромом Морганьи–Адамса–Стокса*. Патогенетической основой синдрома является значительное снижение, вплоть до прекращения, эффективной работы сердца, что ведёт к нарушению кровоснабжения органов, особенно головного мозга. Клинически синдром проявляется внезапной потерей сознания, отсутствием пульса и сердечных сокращений, часто — эпилептиформными судорогами. Приступ длится обычно 5–20 с, редко — 1–2 мин.

Коронарный кровоток уменьшается при существенном снижении системного АД. Последнее обуславливает уменьшение перфузионного давления в венечных артериях сердца и может привести к коронарной недостаточности в результате снижения доставки кислорода и субстратов метаболизма к миокарду.

**Ускорение проведения возбуждения.** Причиной ускоренного проведения импульса возбуждения является наличие дополнительных (аномальных) путей проведения между предсердиями и желудочками, вне АВ-узла (например, пучки Джеймса, Кента и др.). По дополнительному пути возбуждение распространяется быстрее и достигает желудочков раньше того же импульса, который проходит по нормальному пути, задерживаясь в АВ-узле.

*Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта* (син.: синдром WPW). Отличительной чертой этого синдрома является то, что возбуждение к желудочкам приходит двумя путями: через АВ-узел и по так называемому пучку Кента (аномальный дополнительный путь проведения импульса между предсердиями и желудочками). При этом происходит взаимное наложение проводимых импульсов и в 50 % случаев возникает желудочковая тахикардия. Как известно, в норме импульс возбуждения из СА-узла распространяется по предсердиям и достигает АВ-узла, где происходит задержка проведения импульса (атриовентрикулярная задержка), поэтому желудочки сокращаются после предсердий с небольшим опозданием. Однако у пациентов с синдромом WPW между предсердиями и желудочками имеется дополнительный путь проведения (пучок Кента), по которому импульс проходит без всякой задержки. По этой причине желудочки и предсердия могут сокращаться одновременно, что ведёт к нарушению внутрисердечной гемодинамики и снижает эффективность насосной функции сердца.

*Изменение показателей гемодинамики.* Отмечается уменьшение ударного и сердечного выброса (обусловлено уменьшением наполнения камер сердца кровью), снижение АД, развитие коронарной недостаточности.

#### **2.4.4. АРИТМИИ, ВОЗНИКАЮЩИЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ СОЧЕТАННЫХ НАРУШЕНИЙ ВОЗБУДИМОСТИ И ПРОВОДИМОСТИ МИОКАРДА**

В результате повышения возбудимости, а также сочетания повышения возбудимости и нарушения проводимости возникают следующие виды аритмий:

- экстрасистола, экстрасистолия;
- пароксизмальная тахикардия;
- трепетание предсердий и (или) желудочков;
- фибрилляция (мерцание) предсердий и (или) желудочков.

*Экстрасистола* (от лат. extra — сверх и греч. systola — сокращение; дословно — внеочередное сокращение сердца) — это внеочередной, преждевременный импульс, вызывающий, как правило, сокращение сердца или его отделов. При этом правильная последовательность сердечных сокращений нарушается. Нередко экстрасистолы регистрируются повторно. Если три и более экстрасистолы следуют одна за другой, говорят об экстрасистолии.

*Алгоритмия* (от греч. allos — другой; син.: «связанный ритм») — это сочетание (связь) в определённой последовательности нормальных (своевременных) синусовых импульсов возбуждения с экстрасистолами. В зависимости от числа синусовых импульсов, следующих перед экстрасистолой, выделяют би-, три- и квадригеминию.

*Бигеминия* (от лат. bi — два, geminus — парный) — экстрасистола возникает после каждого (одного) очередного импульса возбуждения из СА-узла.

*Тригеминия* (от лат. *trias* — троица) — это экстрасистола после двух очередных импульсов возбуждения из СА-узла.

*Квадригеминия* (от греч. *quadrans* — четвёртая часть) — это экстрасистола после трёх очередных импульсов возбуждения из СА-узла.

*Парасистолия* (от греч. *para* — возле, отклоняющийся от чего-либо, *systole* — сокращение) — сосуществование двух или более независимых, одновременно функционирующих очагов генерации импульсов, вызывающих сокращение всего сердца или отдельных его частей. Один из них определяет основной ритм сердца (как правило, им является СА-узел), другой — эктопический («парасистолический»), обычно находится в желудочках.

В зависимости от локализации очага импульсной активности выделяют следующие виды экстрасистолий:

- наджелудочковые (сино-атриальные, предсердные, атриовентрикулярные);
- желудочковые (наиболее часто встречаемый вид экстрасистол).

В зависимости от числа эктопических очагов импульсной активности выделяют *монотопные* (один эктопический очаг) и *политопные* (несколько эктопических очагов) виды экстрасистолий (например, парасистолия).

Причины экстрасистолий: ишемическая болезнь сердца (в частности, острый инфаркт миокарда), кардиомиопатии, гипоксия, эндокринные заболевания (тиреотоксикоз и др.), нарушения электролитного и кислотно-основного состояния, инфекции, приём некоторых лекарств (например, сердечные гликозиды) и др.

В основе патогенеза экстрасистолии лежат следующие механизмы: триггерная активность, повторный вход импульса (механизм *re-entry*).

*Изменение показателей гемодинамики.* Наиболее выраженные нарушения гемодинамики наблюдаются при желудочковых экстрасистолах. Одиночные экстрасистолы не вызывают серьёзных расстройств гемодинамики и клинически проявляются ощущением «перебоев» в работе сердца. Однако множественные и особенно политопные экстрасистолы, могут вызвать выраженные нарушения гемодинамики. Во-первых, многие экстрасистолы гемодинамически малоэффективны, поскольку процесс внеочередного сокращения может возникнуть в период, когда сердце еще не успело полностью расслабиться и, следовательно, конечный диастолический объём желудочков в этот момент остается сниженным, так же как и ударный объём. Во-вторых, после экстрасистолы следует компенсаторная пауза, т. е. удлинённая диастола, в период которой миокард находится в состоянии рефрактерности и не воспринимает импульс, поступающий из СА-узла.

*Компенсаторная пауза* — это продолжительность периода электрической диастолы сердца после экстрасистолы, т. е. расстояние от экстрасистолы до следующего за ней нормального сердечного цикла. Различают полные и неполные компенсаторные паузы.

*Неполная компенсаторная пауза.* Если экстрасистола возникает в предсердии или АВ-узле, эктопический импульс распространяется не только на желудочки, но также ретроградно по предсердиям. Достигнув СА-узла, эктопический импульс «разряжает» его, то есть прекращает процесс подготовки следующего очередного синусового импульса, который начинается вновь как бы с нуля только после очередной «разрядки». Поэтому пауза, которая имеется после пред-

сердной или атриовентрикулярной экстрасистолы, включает время, необходимое для того, чтобы эктопический импульс достиг СА-узла и «разрядил» его, а также время, которое требуется для подготовки в нём очередного синусового импульса. Такая компенсаторная пауза называется неполной (как правило, чуть больше обычного интервала R-R на ЭКГ).

*Полная компенсаторная пауза.* При желудочковой экстрасистоле обычно не происходит «разрядки» СА-узла, поскольку эктопический импульс, возникающий в желудочках, как правило, не может ретроградно пройти через АВ-узел и достичь предсердий и СА-узла. В этом случае очередной импульс из СА-узла беспрепятственно возбуждает предсердия, проходит по АВ-узлу, но не может вызвать очередной деполяризации желудочков, так как после желудочковой экстрасистолы они находятся ещё в состоянии рефрактерности. Обычное нормальное возбуждение желудочков произойдет только за счёт следующего повторного после экстрасистолы синусового импульса. Поэтому продолжительность компенсаторной паузы при желудочковой экстрасистоле заметно больше неполной компенсаторной паузы.

**Предсердная экстрасистола** вызывается импульсом из миокарда предсердий, желудочковый комплекс QRS обычно не изменён, обязательно наличие зубца Р (рис. 22).



Рис. 22. Предсердная экстрасистола. Преждевременное появление сердечного цикла PQRS, неполная компенсаторная пауза

**Атриовентрикулярная экстрасистола** характеризуется наличием отрицательного зубца Р, который может располагаться впереди комплекса QRS, наслаиваться на него или находиться после него (в зависимости из какой части АВ-узла исходит экстрасистола) (рис. 23).



Рис. 23. Атриовентрикулярная экстрасистола из средней части АВ-узла. Преждевременное появление комплекса QRS, отсутствие зубца Р (Р наслаивается на комплекс QRS)

**Желудочковые экстрасистолы** характеризуются уширением и деформацией желудочкового комплекса QRS (рис. 24). Амплитуда желудочкового комплекса увеличена, дискордантность зубца Т к главному зубцу комплекса QRS (т. е. направление главного зубца QRS экстрасистолы противоположно зубцу Т).

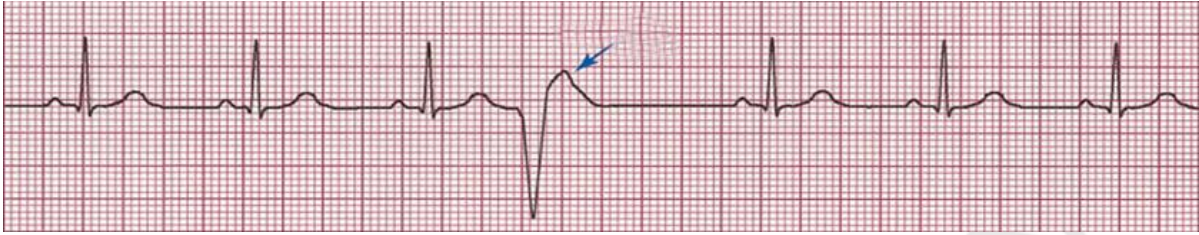


Рис. 24. Желудочковая экстрасистола. Преждевременное появление комплекса QRS; отсутствие зубца Р; деформированный, уширенный желудочковый комплекс QRS; дискордантность зубца Т к главному зубцу комплекса QRS; полная компенсаторная пауза

Особую опасность представляют ранние желудочковые экстрасистолы, при которых эктопический импульс приходится на так называемую раннюю фазу сердечного цикла. *Ранняя фаза сердечного цикла* — это интервал времени, когда процесс реполяризации миокарда ещё полностью не завершился, сердце находится в состоянии относительной рефрактерности и любой экстрасистимул, в том числе эктопический импульс, имеющий желудочковую локализацию, может вызвать появление не только желудочковой экстрасистолы, но и желудочковой фибрилляции. Электрокардиографически ранняя фаза сердечного цикла почти полностью соответствует зубцу Т, поэтому подобные экстрасистолы называют «экстрасистола R на Т».

**Пароксизмальная тахикардия** (от греч. *paroxysmos* — приступ) — это приступообразное, внезапное увеличение частоты ритмичной импульсации из эктопического очага сердца. О пароксизме тахикардии говорят в том случае, когда число эктопических импульсов составляет четыре и более, а частота их колеблется от 140 до 220 в минуту.

Формы пароксизмальной тахикардии: предсердная, атриовентрикулярная, желудочковая. Первые две часто объединяют в суправентрикулярную (наджелудочковую) пароксизмальную тахикардию, для которой характерно наличие на ЭКГ неизменённого желудочкового комплекса (рис. 25). Зубец Р (положительный или отрицательный) обычно сливается с зубцом Т или желудочковым комплексом QRS (в зависимости от расположения водителя ритма).



Рис. 25. Наджелудочковая пароксизмальная тахикардия (эктопический очаг в АВ-узле)

Для желудочковой формы пароксизмальной тахикардии характерно наличие на ЭКГ уширенного и деформированного желудочкового комплекса (рис. 26). Зубец Т имеет противоположное направление с главным зубцом комплекса QRS. Импульсы из желудочков не проходят к предсердиям через АВ-узел, поэтому предсердия сокращаются независимо от желудочков под действием импульсов из СА-узла. На ЭКГ зубцы Р, как правило, отсутствуют так как они наслаиваются на желудочковые комплексы QRS.



Рис. 26. Желудочковая пароксизмальная тахикардия (ЧСС — 214 уд/мин)

*Изменение показателей гемодинамики.* Укорочение диастолы сердца в период приступа пароксизмальной тахикардии приводит к уменьшению коронарного кровотока, уменьшению ударного объёма, снижению сердечного выброса.

**Трепетание предсердий и желудочков** проявляется высокой частотой генерации импульсов возбуждения (предсердий — обычно 220–350 импульсов в мин; желудочков 150–300 импульсов в мин) и, как правило, ритмичных сокращений сердца, характеризуется отсутствием диастолической паузы и поверхностными, гемодинамически неэффективными сокращениями миокарда.

При трепетании предсердий на ЭКГ (рис. 27) регистрируются частые регулярные предсердные волны F (от англ. flutter — трепетание), имеющие характерную пилообразную форму (пологое нисходящее и круто поднимающееся колено). Расстояние между вершинами предсердных волн (F–F) одинаковы (регулярный предсердный ритм). Желудочковые комплексы QRS имеют нормальную неизменённую форму, поскольку возбуждение по желудочкам проводится обычным путём. Однако частота желудочковых комплексов QRS всегда меньше частоты предсердных волн F. Это объясняется тем, что при трепетании предсердий, как правило, развивается «защитная» АВ-блокада. В связи с этим в желудочки проводится только каждый 2–4-й предсердный импульс, поскольку функциональные особенности АВ-узла таковы, что он способен проводить обычно не более 200–250 импульсов в минуту.



Рис. 27. Трепетание предсердий (зубцы F, ритмичное появление комплексов QRS)

Трепетание желудочков проявляется на ЭКГ частыми (до 150–300 в мин) регулярными и одинаковыми по форме и амплитуде волнами, напоминающими синусоидальную кривую (невозможно выделить комплекс QRS, сегмент S–T и зубец T). Трепетание желудочков — неустойчивый ритм, который в большинстве случаев быстро переходит в их фибрилляцию.

**Фибрилляция (мерцание) предсердий и желудочков.** Фибрилляция представляет собой нерегулярную, беспорядочную электрическую активность предсердий и желудочков, сопровождающуюся прекращением эффективной насосной функции сердца.

Фибрилляция предсердий развивается при частоте эктопических импульсов более 400–500 в мин, желудочков — более 300–500 в мин. При такой частоте возбуждения клетки миокарда не могут ответить синхронным, координированным

сокращением, охватывающим всё сердце. Отдельные мышечные волокна сердца сокращаются беспорядочно по мере выхода их из рефрактерного периода.

Электрокардиографически фибрилляция предсердий (рис. 28) характеризуется исчезновением зубца Р, вместо которого на протяжении всего сердечного цикла регистрируются частые нерегулярные волны мерцания предсердий — волны f (от англ. fibrillation — мерцание), обусловленные хаотичным возбуждением отдельных мышечных волокон предсердий. Они имеют разную амплитуду и отличаются друг от друга по форме.

На ЭКГ фибрилляция желудочков характеризуется появлением волн различных по форме и амплитуде с высокой частотой (отражающих возбуждение отдельных мышечных волокон желудочков), при этом невозможно выделить комплекс QRS, сегмент S–T и зубец Т (рис. 29).



Рис. 28. Фибрилляция предсердий (отсутствие зубца Р, иррегулярное появление комплексов QRS)



Рис. 29. Фибрилляция желудочков

*Изменение показателей гемодинамики.* Во время фибрилляции и трепетания желудочков их полноценные сокращения прекращаются, что проявляется остановкой кровообращения. Отсутствие экстренных мероприятий в течение 3–5 мин может привести к летальному исходу.

**Электрическая дефибриляция сердца.** Цель электрической дефибриляции сердца — вызвать кратковременную асистолию и полную деполяризацию миокарда, чтобы дать возможность СА-узлу вновь стать водителем ритма сердца (пейсмекером 1-го порядка). Для осуществления дефибриляции через сердце пропускают кратковременный, очень мощный электрический разряд, который не повреждает сердечную мышцу, но на короткий период подавляет электрическую активность всех кардиомиоцитов. Синхронизирующее действие электрического тока обусловлено тем, что этот ток одновременно возбуждает множество участков миокарда, не пребывающих в состоянии рефрактерности. В результате циркулирующая волна возбуждения застаёт эти участки миокарда в фазе рефрактерности, дальнейшее её проведение блокируется. Это даёт возможность СА-узлу вновь стать водителем ритма.

#### 2.4.5. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА

*Этиотропное лечение* направлено на устранение или снижение патогенного эффекта причин аритмий, а также условий, способствующих их возникновению (т. е. коррекция нарушений коронарного кровотока, терапия миокардиодистрофий, устранение интоксикаций организма, в том числе некоторыми лекарственными средствами).

*Патогенетическая терапия* направлена на блокаду основных звеньев патогенеза нарушений ритма сердца. Для этого выполняются следующие мероприятия:

- коррекция нарушенных процессов и механизмов энергетического обеспечения миокарда на этапах ресинтеза аденозинтрифосфата (АТФ), транспорта его к эффекторным структурам кардиомиоцитов, использования ими энергии АТФ;
- устранение или уменьшение степени повреждения мембран и ферментов клеток миокарда;
- уменьшение степени или ликвидация дисбаланса ионов;
- применение электрокардиостимуляторов (искусственных водителей ритма).

*Симптоматическое лечение* имеет целью устранение или ослабление неприятных, усугубляющих состояние пациента ощущений (перебоев в работе сердца, болей в сердце, состояний страха смерти и др.).

## **2.5. НАРУШЕНИЯ РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА И СИСТЕМНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

### **2.5.1. РАССТРОЙСТВА СОСУДИСТОГО ТОНУСА**

Расстройства сосудистого тонуса (дистонии) — расстройства адаптационной тонической функции кровеносных сосудов в виде её недостаточности, избыточности или качественной неадекватности, проявляющиеся нарушениями регионарного или системного кровообращения. Сосудистые дистонии могут протекать по типу гипотонии (понижение тонуса сосудов) или гипертонии (повышение тонуса сосудов). По этиологии расстройства сосудистого тонуса делятся на первичные, возникающие вследствие нарушения нейрогуморальных механизмов регуляции тонуса сосудов и вторичные (симптоматические). К числу наиболее распространенных первичных сосудистых дистоний относится нейроциркуляторная (вегето-сосудистая) дистония. Симптоматические (вторичные) сосудистые дистонии составляют часть клинических симптомов заболеваний, которые их вызвали (эндокринные, инфекционные, токсические, аллергические и т. д.).

По распространенности сосудистые дистонии бывают системными (распространенными) и локализованными (регионарными).

В основе расстройств сосудистого тонуса лежат нарушения механизмов миогенной и нейрогуморальной регуляции тонуса кровеносных сосудов. Сосудистые дистонии миогенной природы развиваются при органических поражениях сосудистой стенки (артериитах, атеросклерозе, ангиодистрофиях). К дисрегуляторным сосудистым дистониям относятся разнообразные нарушения нейрогуморальной регуляции тонуса кровеносных сосудов. Так, нейрогенные механизмы лежат в основе расстройств центральной регуляции тонуса сосудов, вследствие органических поражений или функциональных нарушений в структурах мозга, контролирующих системную гемодинамику. Нарушение гуморальной регуляции



сосудистого тонуса состоит в избыточной или недостаточной продукции вазоактивных веществ гормональной или метаболической природы. Сосудистые дистонии могут протекать с нормальным артериальным давлением, с гипотензией или гипертензией.

### 2.5.2. НАРУШЕНИЯ РЕГУЛЯЦИИ УРОВНЯ СИСТЕМНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Уровень системного АД определяется соотношением таких факторов как тонус сосудов, сердечный выброс, объем циркулирующей крови и ее вязкость. По направленности изменений уровня системного АД различают гипер- и гипотензии.

#### **Артериальные гипертензии: виды, их характеристика и принципы терапии**

**Артериальная гипертензия** — стойкое повышение АД более 140/90 мм рт. ст. Артериальная гипертензия относится к числу наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. По данным ВОЗ, повышенное АД наблюдается у 50–70 % лиц в возрасте старше 60 лет.

#### **Классификация артериальных гипертензий**

По этиологии:

– первичная (эссенциальная, синоним гипертоническая болезнь) — артериальная гипертензия, причина которой не установлена;

– вторичная, (симптоматическая) артериальная гипертензия является одним из симптомов основного заболевания.

По клиническому течению:

– «доброкачественная» — с медленным развитием;

– «злокачественная» — быстро прогрессирующая.

По виду преимущественно повышенного АД: систолическая; диастолическая; смешанная.

По инициальному звену патогенеза: нейрогенная; эндокринная; почечная; метаболическая; гемическая; смешанная.

Гемодинамические варианты артериальной гипертензии:

– гиперкинетический тип — артериальная гипертензия с увеличенным сердечным выбросом при нормальном или пониженном тонусе резистивных сосудов;

– гипокинетический тип — артериальная гипертензия с пониженным сердечным выбросом, но значительным увеличением тонуса резистивных сосудов;

– эукинетический тип связан с увеличением, как сердечного выброса, так и тонуса резистивных сосудов.

По степени повышения АД (табл. 6).

Таблица 6

#### **Артериальные гипертензии по степени повышения АД**

Категория	САД (мм рт. ст.)	ДАД (мм рт. ст.)
Степень I (мягкая)	140–159	90–99
Степень II (умеренная)	160–179	100–109
Степень III (тяжелая)	> 180	> 110
Изолированная систолическая	> 140	< 90

## **Нейрогенные артериальные гипертензии**

*Центрогенные артериальные гипертензии* обусловлены органическими повреждениями структур мозга, участвующих в регуляции АД. Наиболее частые причины: травма мозга (например, при его сотрясении или ушибах), энцефалиты, опухоли мозга или его оболочек, кровоизлияние в желудочки мозга, ишемические поражения мозга. В этих случаях нарушается деятельность структур, участвующих в регуляции сосудистого тонуса и уровня АД (адренергические структуры заднего гипоталамуса, ретикулярная формация, кардиовазомоторный центр). В механизмах формирования этого вида артериальной гипертензии важную роль играет активация симпатического отдела ВНС и ГГНС. Повышение в крови уровней КА, АДГ, кортикостероидов обуславливает увеличение сердечного выброса, тонуса стенок резистивных сосудов, и как следствие — стойкое повышение АД.

*Рефлекторные (рефлексогенные) артериальные гипертензии* могут развиваться на основе условных и безусловных рефлексов.

Для развития *условнорефлекторных артериальных гипертензий* необходимо повторное сочетание индифферентных (условных) сигналов (например, информации о предстоящем публичном выступлении, важном соревновании или событии) с действием агентов, вызывающих повышение АД (например, кофеина, адреномиметиков, психостимуляторов, алкоголя или наркотиков). После определённого числа сочетаний увеличение АД регистрируется уже только на индифферентный сигнал. Так, описан случай артериальной гипертензии у человека, принимавшего в качестве психостимулятора кофеин перед чтением лекций и докладов. Вскоре у него регистрировалось повышение АД уже при одной мысли о предстоящей лекции. Известны случаи так называемой артериальной гипертензии «белого халата». Для неё характерно повышение АД в лечебном учреждении, в то время как вне его АД нормальное.

*Безусловнорефлекторные артериальные гипертензии* развиваются, как правило, в результате изменения потоков афферентной импульсации или нарушения ее восприятия нервными центрами. Этот вид артериальной гипертензии встречается при длительных болевых синдромах (например, при повреждении или воспалении тройничного, лицевого, седалищного и других нервов), опухоли мозга (например, в области зрительных бугров, промежуточного или продолговатого мозга). Такая артериальная гипертензия может развиваться в результате хронического раздражения экстеро- и интерорецепторов, нервных стволов или нервных центров. Артериальная гипертензия этого вида может формироваться вследствие прекращения (снижения) афферентной импульсации, оказывающей тормозящее (сдерживающее, депрессорное) влияние на тоническую активность прессорного отдела кардиовазомоторного центра. Рецепторы, реагирующие на растяжение, расположены в различных регионах сосудистой системы, но в наибольшей мере — в области дуги аорты и разветвления сонной артерии (каротидного синуса). Длительное снижение или прекращение импульсации от указанных и других зон «высвобождает» кардиовазомоторный центр от сдерживающих влияний и может вызвать развитие артериальной гипертензии.

## **Эндокринные артериальные гипертензии**

**Артериальные гипертензии при патологии надпочечников.** Надпочечники являются главным эндокринным органом, обеспечивающим регуляцию уровня системного АД. Артериальные гипертензии могут возникать как при гиперпродукции и избыточном выбросе КА в кровь, так и при гиперфункции коры надпочечников.

**Минералокортикоидные артериальные гипертензии.** В патогенезе такой артериальной гипертензии основное значение имеет избыточный синтез корой надпочечников минералокортикоида альдостерона. Основные проявления гиперальдостеронизма связаны с повышением реабсорбции в почках ионов натрия, что ведет к задержке в организме воды и увеличению ОЦК, а, следовательно, к подъему АД и формированию артериальной гипертензии. Одновременно с этим, избыточное накопление натрия в гладкомышечных клетках сосудов вызывает их набухание, сужение просвета и повышение чувствительности к пресорным стимулам.

**Глюкокортикоидные артериальные гипертензии.** Они являются следствием гиперпродукции корой надпочечников глюкокортикоидов, в основном кортизола. Повышенная секреция глюкокортикоидов приводит к увеличению плотности адренорецепторов, локализованных в сердце и сосудах, а также к повышению их чувствительности к КА, стимуляции продукции ангиотензиногена в печени. Вслед за повышением адренореактивности сердца и сосудов отмечается увеличение тонуса сосудов и сердечного выброса. Результатом этих гемодинамических эффектов является повышение АД.

**Катехоламиновые артериальные гипертензии.** Развиваются в связи со значительным увеличением в крови содержания КА адреналина и норадреналина. КА повышают тонус сосудов и стимулируют работу сердца. Норадреналин стимулирует в основном  $\alpha$ -адренорецепторы и в меньшей мере  $\beta$ -адренорецепторы. Так как в окончаниях постганглионарных симпатических волокон, иннервирующих сосуды кожи и слизистых, в которых выделяется норадреналин, представлены преимущественно  $\alpha$ -адренорецепторы, то это приводит к повышению АД за счёт сосудосуживающего эффекта. Адреналин, воздействуя на  $\beta$ -адренорецепторы сердца и магистральных сосудов, оказывая положительный хроно- и инотропный эффекты, способствуя вазоконстрикции и повышению сердечного выброса, усугубляет повышение АД и развитие артериальной гипертензии.

**Артериальные гипертензии при патологии щитовидной железы.** При гипертиреозе чаще развивается изолированная систолическая артериальная гипертензия с низким (нормальным) диастолическим АД. В основе ее развития лежит кардиотонический эффект  $T_3$  и  $T_4$ , который проявляется увеличением ЧСС и сердечного выброса.

**Артериальные гипертензии при нарушении функции гипоталамо-гипофизарной системы.**

Артериальная гипертензия, вызванная гиперпродукцией АДГ (вазопрессина), обусловлена активацией реабсорбции жидкости из первичной мочи, в связи с этим увеличивается ОЦК, развивается гиперволемия, растет сердечный выброс, что само по себе может привести к повышению уровня АД. Стимуляция

вазопрессином его рецепторов в гладкомышечных клетках стенок артериол приводит к сужению их просвета, повышению ОПСС и уровня АД.

Артериальная гипертензия, вызванная *гиперпродукцией АКГГ* связана с избыточным образованием и выбросом в кровь глюкокортикоидов и их эффектами (см. выше).

### **Почечные артериальные гипертензии**

*Вазоренальная (реноваскулярная, почечно-ишемическая) артериальная гипертензия* развивается при нарушениях внутрипочечного кровотока, приводящих к ишемии почек, которая выступает в роли «пускового механизма», активирующего ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Активность ренина, кислого катепсина повышается в условиях ацидоза, вызванного ишемией почек. В итоге идет усиленное образование из ангиотензиногена ангиотензина-I, который под влиянием АПФ превращается в ангиотензин-II, обладающий мощным прессорным действием (его сосудосуживающая активность в 50 раз выше, чем у адреналина). Будучи столь сильным вазоконстриктором, ангиотензин-II повышает АД не только за счет влияния на гладкую мускулатуру сосудов и секрецию альдостерона, но и опосредованно — через ЦНС и симпатическую нервную систему, а также путем высвобождения КА из мозгового слоя надпочечников. Кроме того, ангиотензин-II, как и его активные метаболиты — ангиотензин-III и ангиотензин-IV стимулируют синтез альдостерона, который, в свою очередь, увеличивает реабсорбцию натрия в почечных канальцах и через стимуляцию выработки АДГ приводит к задержке воды и увеличению ОЦК. Ангиотензин-II не только повышает тонус резистивных артерий, но и участвует в пролиферации гладкомышечных клеток, утолщении (ремоделировании) сосудистой стенки.

При заболеваниях, сопровождающихся поражением почечной паренхимы, склерозом клубочков развивается *ренопаренхиматозная (ренопривная) артериальная гипертензия*, которую в эксперименте можно получить при удалении обеих почек. Оказалось, что паренхима почек секретирует целый ряд веществ, которые препятствуют повышению АД, в частности ПГ, брадикинин, которые способны оказывать прямое сосудорасширяющее действие, а также ангиотензиназу, расщепляющую ангиотензин-II.

### **Метаболические (органно-ишемические) артериальные гипертензии**

Артериальные гипертензии, развивающиеся в результате гипоксии органов обозначаются как «гипоксические» (метаболические, органно-ишемические). Возникают эти гипертензии в результате расстройств кровообращения и последующей гипоксии различных внутренних органов. К ним относят артериальные гипертензии, в основе патогенеза которых лежат нарушения метаболизма веществ с гипо- и гипертензивным действием. Артериальные гипертензии возникают вследствие увеличения эффектов гипертензивных (прессорных) метаболитов или уменьшения эффектов гипотензивных (депрессорных) метаболитов. К метаболитам с гипертензивным (прессорным) действием относятся: ангиотензин II, биогенные амины (серотонин, тирамин), ПГФ, тромбоксан А<sub>2</sub>, эндотелин. Метаболиты с гипотензивным (депрессорным) эффектом: кинины (особенно брадикинин и каллидин), ПГ групп E и I, аденозин, АХ, ГАМК, NO. Наиболее,

частыми клиническими разновидностями гипоксических (метаболических) артериальных гипертензий являются церебро-ишемическая и почечно-ишемическая.

**Гемические артериальные гипертензии.** Увеличение вязкости и (или) массы циркулирующей крови могут приводить к развитию артериальной гипертензии. Так, при полицитемиях, гиперпротеинемии и других подобных состояниях часто регистрируется стойкое повышение АД.

**Смешанные артериальные гипертензии.** Помимо указанных выше, артериальные гипертензии могут развиваться в результате одновременного включения нескольких механизмов. Например, артериальные гипертензии при повреждении мозга формируются с участием нейрогенного и эндокринного патогенетических факторов.

### **Эссенциальная артериальная гипертензия**

Первичная (эссенциальная артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь) является гетерогенным заболеванием, объединяющим ряд артериальных гипертензий с невыясненной этиологией. Это заболевание относят к числу полиэтиологичных, в развитии которых имеет значение сочетание нескольких неблагоприятных **факторов риска**. К наиболее существенным из них относят:

- генетическую предрасположенность (отягощенную по артериальной гипертензии наследственность);
- возраст;
- избыточное потребление поваренной соли;
- ожирение;
- метаболический синдром;
- курение;
- злоупотребление алкоголем;
- низкую физическую активность;
- психоэмоциональное напряжение.

**Теории развития эссенциальной артериальной гипертензии (гипертонической болезни).**

В соответствии с *нейрогенной теорией патогенеза* (Г. Ф. Ланг, 1950; А. Л. Мясников, 1965) артериальная гипертензия относится к болезням нарушенной регуляции АД. Авторами был собран обширный клинический материал, свидетельствующий о роли психоэмоционального «перенапряжения» в нарушении деятельности высших нервных центров, регулирующих сосудистый тонус. Перенапряжение и срыв корковых нервных процессов возбуждения и торможения приводит к образованию корково-подкоркового комплекса (доминанты возбуждения) с вовлечением в него адренергических структур заднего гипоталамуса, ретикулярной формации, что приводит к повышению симпатического тонуса и активации ГГНС. А. Л. Мясников высказал гипотезу о том, что дисфункция прессорных центров головного мозга возникает вследствие расстройства их трофики. Действительно, ограничение кровоснабжения, ишемия головного мозга вызывают подъем АД.

Поскольку психоэмоциональное перенапряжение, как правило, приводит к увеличению продукции и выброса во внутреннюю среду организма КА, тесно

связанной с этой теорией можно считать и **концепцию повышения тонуса симпатической нервной системы как ведущего механизма развития артериальной гипертензии**. Причины, приводящие к повышению активности симпатического отдела ВНС, могут быть различными. Это, помимо нарушения центральных механизмов регуляции кровообращения, изменение чувствительности барорецепторов, нарушение метаболизма НА в синаптической щели, увеличение количества и (или) повышение чувствительности адренорецепторов на мембране гладкомышечных клеток сосудов, собственно мембранные нарушения сосудистого эндотелия, усиливающие их констрикторный ответ и др.

Еще одна современная концепция патогенеза артериальной гипертензии связанная с нарушениями обмена ионов кальция в регуляции АД. Это **теория «патологии клеточных мембран»** (Ю. В. Постнова, С. Н. Орлова, 1987). Суть этой теории заключается в том, что у больных первичной артериальной гипертензией имеется генетически обусловленный дефект клеточных мембран, вызывающий нарушение трансмембранного переноса моновалентных катионов и накопления в цитоплазме кальция. Следствием этого является повышение содержания кальция в нейронах симпатических ганглиев, гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах. Это приводит к усилению симпатических влияний и повышению чувствительности гладкомышечных элементов сосудов к прессорным стимулам.

Ряд концепций патогенеза рассматривают **повышенное АД как закрепленную компенсаторную реакцию, направленную на сниженную перфузию определенных тканей**. Еще в 1940-х гг. Н. Н. Савицкий высказывал предположение, что артериальная гипертензия является способом компенсации нарушения кровотока в жизненно важных органах.

Согласно **церебро-ишемической теории** (Диккинсон, 1965) уменьшение общего мозгового кровотока является инициальным звеном в генезе эссенциальной гипертензии. В соответствии с этой теорией, атеросклероз или длительный спазм магистральных артерий мозга ведет к дефициту кровоснабжения, вследствие чего происходит активация механизмов, направленных на нормализацию мозгового кровотока, в частности, симпатической нервной системы, что приводит к возрастанию АД и компенсаторному увеличению притока крови к мозгу.

К теориям нарушения регуляторных механизмов АД, как причине развития артериальной гипертензии, относят **теорию «переключения почки»** (Гайтон, 1987 г.). Основой этой концепции являются многочисленные экспериментальные и клинические данные, демонстрирующие развитие гипертензии на фоне гиперволемии, связанной с задержкой натрия и воды в организме. Иными словами, почка, работающая в режиме «переключения», осуществляет достаточную экскрецию воды и натрия лишь при повышенном уровне АД.

Одним из фундаментальных открытий последних лет является определение роли **дисфункции эндотелия** в развитии сердечно-сосудистой патологии и патогенезе артериальной гипертензии, в частности. Под эндотелиальной дисфункцией сегодня понимают потерю эндотелием способности регулировать тонус и толщину сосуда, управлять процессами коагуляции и фибринолиза, оказывать иммунное и противовоспалительное действие. В определенных ситуациях — при

ишемии, гипоксии, повышении АД, клетки эндотелия снижают выработку NO и других факторов вазодилатации и усиливают синтез вазоконстрикторных субстанций — эндотелина, тромбоксана и др., т. е. развивается дисфункция эндотелия. При этом соответственно усиливаются процессы пролиферации, коагуляции, местного воспаления. Установлено, что важнейшим фактором эндотелиальной дисфункции является хроническая активация РААС, реализующая свои влияния с помощью главного эффекторного гормона ангиотензина II.

Таким образом, сегодня существуют патогенетические концепции артериальной гипертензии, по сути, объединяющие все имеющиеся теории и во многом объясняющие гетерогенность природы и разнообразие клинических форм этого заболевания. Согласно современным представлениям, артериальная гипертензия является результатом взаимодействия наследственных факторов, предрасполагающих к развитию заболевания и различных внешних воздействий, реализующих такую возможность.

### **Стадии развития артериальной гипертензии**

*Транзиторная стадия.* Преходящее повышение АД (как правило, под действием провоцирующих факторов), признаки поражения органов-мишеней отсутствуют.

*Стабильная стадия.* АД постоянно повышено и не нормализуется без приема лекарств. Выявляются лабораторные признаки поражения органов-мишеней без клинических проявлений с их стороны.

*Стадия органических изменений.* Выявляются объективные поражения органов-мишеней с нарушениями их функций и соответствующей клинической симптоматикой.

### **Классификация стадий артериальной гипертензии по поражению органов-мишеней (ВОЗ, 1999)**

*Стадия I.* Объективные (инструментальные или лабораторные) признаки поражения органов-мишеней отсутствуют.

*Стадия II.* Выявляются объективные признаки поражения органов-мишеней без клинических проявлений нарушения их функции:

- гипертрофия левого желудочка;
- генерализованный спазм артерий сетчатки;
- микроальбуминурия (или протеинурия) и(или) повышение уровня креатинина в крови до 177 мкмоль/л (норма — до 100 мкмоль/л).

*Стадия III.* Выявляются объективные признаки поражения органов-мишеней с нарушениями их функций и соответствующей клинической симптоматикой.

Одним из последствий длительного повышения АД является поражение внутренних органов, так называемых органов-мишеней, которые наиболее уязвимы при артериальной гипертензии. К ним относят сердце, головной мозг, почки, сосуды.

Раньше и чаще других органов-мишеней поражается при артериальной гипертензии *сердце*. Высокое АД заставляет сердце работать с большей нагрузкой, что вначале вызывает гипертрофию левого желудочка, а впоследствии, может привести к развитию стенокардии, нарушений ритма сердца, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности.

Проявления нарушения функции *почек* отмечаются на поздних стадиях артериальной гипертензии. В условиях повышенного АД почечные артериолы суживаются, затем их стенки уплотняются и склерозируются. Объем почечного кровотока сокращается, что приводит к развитию гипоксии, дистрофии почечной ткани. Впоследствии почечная паренхима постепенно замещается соединительной тканью. Повреждение критического количества нефронов характеризуется появлением признаков ХПН.

Изменения в *головном мозге* при гипертензии возникают вследствие склероза мозговых артерий и нарушения кровоснабжения клеток ЦНС, что приводит к гипоксии мозга и развитию дисциркуляторной энцефалопатии. В результате острого нарушения мозгового кровотока может развиться инсульт.

Не менее важная мишень при повышенном АД — *сосуды*. Последствиями длительной гипертензии может быть развитие атеросклероза, аневризм. При гипертензии из-за длительного сужения артерий сетчатки возникают уплотнения и утолщения их стенок, уменьшение просвета сосудов и затруднение движения крови по ним, развивается ретинопатия. Повышение АД до высоких цифр (например, при кризах) может сопровождаться развитием отека соска зрительного нерва и кровоизлиянием в сетчатую оболочку, что может привести к потере зрения. Возможно и развитие отслойки сетчатки, что тоже приводит к слепоте. Наличие изменений сосудов глазного дна является диагностическим критерием и характеризует неблагоприятное течение артериальной гипертензии.

### **Основные порочные круги при артериальной гипертензии**

После того, как патологическое доминантное возбуждение, сформировавшееся в сосудодвигательном центре, реализовалось генерализованным спазмом периферических сосудов, в процесс включается ряд механизмов, которые стабилизируют АД на новом, повышенном уровне.

Главными из них являются следующие:

*Почечный и связанные с ним эндокринные механизмы.* Повышение тонуса симпатической нервной системы и увеличение содержания КА в крови при артериальной гипертензии, вследствие ишемии почек, приводит к усилению образования ренина и повышению его активности. Активация РААС вызывает такие эффекты как: усиленное поступление в кровь альдостерона, простагландинов и КА, сужение сосудов и рост их гладкомышечных клеток. Исследования последних лет показали, что в патогенезе артериальной гипертензии имеет значение не только ренин почек. Тканевая РААС широко представлена в сосудистом русле, сердце, мозге и ряде других органов.

Синтез и секреция альдостерона корковым слоем надпочечников регулируется также АКТГ, образование которого возрастает при возбуждении симпатических гипоталамических центров, что имеет место при гипертонической болезни.

Стимуляция альдостероном реабсорбции натрия в почечных канальцах приводит к повышению содержания последнего в тканях, что вызывает рефлекторное выделение АДГ с последующей задержкой воды в организме, увеличением ОЦК и сердечного выброса. Задержка воды и натрия ведет к отеку стенок сосудов, уменьшению их просвета и повышению сосудистого сопротивления.



Существенную роль в генезе гипертензии играет и обусловленное натрием повышение чувствительности рецепторов сосудов к прессорному действию КА.

Продолжительная ишемия почек, возникающая в результате стойкого генерализованного спазма периферических сосудов, а соответственно, длительная гипоксия мозгового слоя почек ведет к снижению синтеза ПГ, вследствие чего в этих условиях уменьшается и их депрессорный эффект.

Таким образом, на второй стадии гипертензии, когда спазм сосудов становится постоянным, почечный механизм начинает функционировать по принципу порочного круга: спазм сосудов приводит к усилению секреции и повышению активности ренина, а последний через ряд описанных выше механизмов вызывает усиление сосудистого спазма на фоне ингибирования синтеза почками депрессорных веществ.

*Барорецепторный механизм.* Среди депрессорных факторов важнейшее значение в регуляции АД имеют нейрогенные механизмы, афферентным звеном которых являются аортальные и каротидные барорецепторы, реагирующие на величину сердечного выброса и систолического давления. Поскольку синокаротидные и аортальные барорецепторы являются афферентным звеном рефлекторной регуляции АД, то их выключение приводит к развитию артериальной гипертензии за счет «растормаживания» сосудодвигательного центра. Такая «гипертензия растормаживания» или «рефлексогенная артериальная гипертензия» была получена в эксперименте путем перерезки синокаротидных и аортальных депрессорных нервов. Было установлено, что максимальная чувствительность барорецепторов к повышению АД лежит в определенном диапазоне его колебаний. Повышение давления в каротидном синусе свыше 200 мм рт. ст. не приводит к ответному снижению уровня системного давления из-за возникновения в барорецепторах запредельного торможения.

Таким образом, патогенетическое значение данного механизма для развития артериальной гипертензии заключается в том, что при длительно повышенном АД барорецепторы подвергаются функциональной перенастройке, что приводит к ослаблению, а затем и полному выключению барорецепторного рефлекса из процесса регуляции АД. Включается порочный круг: подъем АД вызывает развитие торможения в барорецепторах, что ведет к ослаблению депрессорных механизмов и дальнейшему повышению АД, а это, в свою очередь, углубляет состояние торможения в барорецепторах.

*Хеморецепторный механизм.* Под влиянием длительного повышения АД возрастает чувствительность хеморецепторов сосудистого русла к прессорному влиянию КА, что, в свою очередь, вызывает подъем АД, еще более увеличивающий чувствительность хеморецепторов. Таким образом, замыкается очередной порочный круг.

Несмотря на отсутствие единой концепции этиопатогенеза артериальной гипертензии, многие аспекты развития и прогрессирования этого заболевания сегодня достаточно хорошо изучены и составляют основу для целенаправленной, базисной медикаментозной коррекции повышенного АД.

**Факторы, стабилизирующие высокий уровень артериального давления при артериальной гипертензии**

Ремоделирование — изменение функции и структуры сосудов, которое является с одной стороны следствием развития артериальной гипертензии, а с другой — фактором ее прогрессирования. Процесс ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии включает две стадии:

- стадию функциональных изменений сосудов, связанную с вазоконстрикторными реакциями в ответ на гемодинамическую нагрузку и нейрогуморальную стимуляцию;

- стадию морфологических изменений, характеризующуюся уменьшением просвета сосудов вследствие утолщения стенки артерий эластического и мышечного типа с нарушением их биомеханических и упругоэластических свойств.

Основными факторами, стимулирующими гипертрофию гладкомышечных клеток, являются ангиотензин II и эндотелин-1. При длительном течении артериальной гипертензии в артериолах выявляется плазматическое пропитывание, которое завершается артериолосклерозом и гиалинозом.

### **Симптоматические артериальные гипертензии**

**Почечные (нефрогенные) артериальные гипертензии** часто возникают при врожденных или приобретенных заболеваниях почек.

При расстройствах регионарного почечного кровотока (например, при атеросклерозе, стенозе, тромбозе, эмболии, аневризме почечных артерий) развивается *вазоренальная (реноваскулярная) артериальная гипертензия*, вызванная ишемией почки (почек).

*Ренопаренхиматозная (ренопривная) артериальная гипертензия* может развиваться при гломерулонефрите, диабетической нефропатии, поликистозе, пиелонефрите, опухоли, травме, гипоплазии, туберкулёзе почек. Наиболее частая причина — гломерулонефрит. В основе ренопаренхиматозной артериальной гипертензии лежит уменьшение числа функционирующих клубочков, массы паренхимы почек и, как следствие, снижения выработки БАВ с гипотензивным действием.

**Эндокринные артериальные гипертензии** выявляются главным образом при таких эндокринопатиях, как: феохромоцитома, первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна), болезнь и синдром Иценко–Кушинга, гипертиреоз.

*Феохромоцитома* — опухоль мозгового вещества надпочечников, продуцирующая КА (адреналин, норадреналин, дофамин), концентрация которых у больных с феохромоцитомой в крови и моче увеличивается в десятки раз. Одним из основных проявлений феохромоцитомы является артериальная гипертензия, как правило, осложненная гипертоническими кризами, что связано с выбросом больших количеств КА в кровотоки.

*Первичный альдостеронизм (синдром Конна)*. Причиной данного заболевания чаще всего являются аденомы и идиопатическая гиперплазия клубочковой зоны коры надпочечников, секретирующие в избытке альдостерон, который вызывает развитие гипертензии.

*Болезнь и синдром Иценко–Кушинга* сопровождаются повышением в крови уровня минерало- и глюкокортикоидов, которые при данной патологии играют решающую роль в формировании артериальной гипертензии.

*Гипертиреоз.* При гиперфункции щитовидной железы повышается уровень  $T_4$  и  $T_3$  в крови. При этом подъем АД происходит вследствие сочетанного возрастания ОПСС, развития тахикардии и увеличения МОК.

**Гемодинамические артериальные гипертензии** возникают в результате изменений в сердце или крупных сосудах (сердечная недостаточность, коарктация или атеросклероз аорты, повреждение барорецепторных зон эндотелия сосудов). Гипертензия, связанная с увеличением ОЦК и ее вязкости наблюдается при полицитемии (болезни Вакеза).

**Нейрогенные артериальные гипертензии** развиваются при опухолях, ушибах и сотрясениях головного мозга, менингитах, менингоэнцефалитах, ишемии головного мозга, вызванной атеросклерозом ветвей брахиоцефальных артерий или сдавлением позвоночных артерий, которое обусловлено остеохондрозом шейно-грудного отдела позвоночника. В основе патогенеза подобных гипертоний лежит изменение тонуса высших вегетативных центров, регулирующих уровень АД.

**Лекарственные артериальные гипертензии.** Многие лекарственные препараты, воздействуя на разные звенья регуляции АД, могут вызывать его повышение. Лекарственные (ятрогенные) артериальные гипертензии связаны с приемом глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, симпатомиметиков, содержащих эстрогены контрацептивов. Иногда гипертензия развивается после отмены антигипертензивных препаратов, особенно клофелина.

В патогенезе артериальной гипертензии, вызванной лекарственными средствами, могут иметь значение вазоконстрикция из-за стимуляции СНС или прямого воздействия на ГМК кровеносных сосудов, увеличение вязкости крови, стимуляция РААС, задержка ионов натрия и воды, взаимодействие с центральными регуляторными механизмами. *Адреномиметики*, даже капли в нос и лекарства от насморка, содержащие адреномиметические или симпатомиметические средства (например, эфедрин, псевдоэфедрин, фенилэфрин), могут повышать АД. Возможные механизмы гипертензивного действия *пероральных контрацептивов*, содержащих эстрогены — стимуляция РААС и задержка жидкости. По некоторым данным, артериальная гипертензия при приеме контрацептивов развивается примерно у 5 % женщин. НПВС могут вызывать артериальную гипертензию в результате подавления синтеза ПГ, оказывающих сосудорасширяющее действие, а также вследствие задержки жидкости. *Трициклические антидепрессанты* могут повышать АД из-за стимуляции СНС. *Глюкокортикоиды* вызывают повышение АД вследствие увеличения сосудистой реактивности к ангиотензину II и НА, а также в результате задержки жидкости.

**Алкогольная артериальная гипертензия** возникает у людей, злоупотребляющих алкоголем. Алкогольная интоксикация, вызывая нарушения сферы ВНД и вегетативных центров, протекает с активацией ГНС, гиперпродукцией АКТГ, глюкокортикоидов и КА, следствием чего является гипертензия.

#### **Экспериментальное моделирование артериальной гипертензии**

Нейрогенные АГ можно воспроизвести в эксперименте, подвергая животных воздействию длительного эмоционального стресса, вызывая «сшибку» тор-

мозного и возбудимого процессов. Рефлекторные артериальные гипертензии «растормаживания» — «выключением» барорецепторов путем двухсторонней перерезки у экспериментальных животных депрессорных нервов, в результате чего снимаются тормозящие влияния с барорецепторов рефлексогенных зон дуги аорты и каротидного синуса.

Развития почечной (ренопривной гипертензии) можно добиться путем удаления обеих почек и переводом животных на гемодиализ для предотвращения уремии.

Эндокринные артериальные гипертензии моделируют введением гормонов, обладающих прессорным эффектом (адреналин, вазопрессин, альдостерон).

Гипоксические (органно-ишемические) артериальные гипертензии: цереброишемическую путем перевязки сонных артерий, почечно-ишемическую — путем сужения просвета почечной артерии.

Солевую — введением больших количеств поваренной соли, а также сочетанным введением поваренной соли и минералокортикоидов.

В современных исследованиях часто используются экспериментальные животные с генетически детерминированной артериальной гипертензией (спонтанно гипертензивные крысы — SHR).

### **Принципы терапии артериальной гипертензии**

*Этиотропное лечение* направлено на устранение (снижение) действия причинного фактора. В случае симптоматических артериальных гипертензий необходимо проводить лечение основного заболевания.

Важное место в немедикаментозном лечении занимает устранение таких факторов риска артериальной гипертензии как метаболический синдром, гиподинамия, нервное перенапряжение. Всем больным с артериальной гипертензией рекомендуется ограничить потребление поваренной соли.

*Патогенетическая терапия* артериальной гипертензии направлена:

– на *устранение гиперактивации СНС*, что достигается путем применения препаратов, влияющих на различные уровни СНС. Блокаторы постсинаптических  $\alpha_1$ -адренорецепторов и  $\beta_2$ -адренорецепторов, локализованных в стенке сосудов, оказывают сосудорасширяющий эффект так как устраняют эффекты КА. Агонисты пресинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов вызывают снижение освобождения НА симпатическими нервными окончаниями, и соответственно вазодилатацию и снижение АД. Блокаторы  $\beta_1$ -адренорецепторов, локализованных в миокарде (так называемый селективные  $\beta$ -блокаторы), в связи с их отрицательным инотропным действием ведут к снижению сердечного выброса и к уменьшению гиперволемии. Ингибиторы образования КА (например, резерпин) снижают их синтез в мозговом веществе надпочечников и в симпатических нервных окончаниях;

– *устранение гиперактивации РААС* в результате применения блокаторов АПФ плазмы, снижающих выработку ангиотензина-II;

– *устранение спазма сосудов* путем применения вазодилататоров (нитраты увеличивают продукцию NO — эндотелиального фактора релаксации). Препараты, блокирующие кальциевые каналы, снижают интенсивность накопления

внутриклеточного свободного кальция и тем самым способствуют выработке в клетках циклических нуклеотидов, что приводит к расширению сосудов;

– *снижение ОЦК* препаратами, обладающими диуретическим и натрийуретическим действием, которые выводят из организма избыточную воду и ионы натрия (вследствие чего снижается чувствительность сосудов к прессорному влиянию КА);

– *нормализацию функции нервной системы*, что достигается применением различных антипсихотических и седативных препаратов, устраняющих психоэмоциональное возбуждение и препятствующих формированию артериальной гипертензии на нейrogenном уровне.

*Симптоматическое лечение* направлено на устранение или ослабление симптомов болезни, усугубляющих общее состояние больного. С этой целью применяют седативные и анальгетические средства и т. д.

### **Артериальные гипотензии: виды, их характеристика и принципы терапии**

**Артериальная гипотензия** — стойкое снижение АД ниже 100/60 мм рт. ст. Выделяют физиологическую (не сопровождающуюся болезненными симптомами) и патологическую (с характерным симптомокомплексом) артериальные гипотензии.

Физиологическая артериальная гипотензия может встречаться как индивидуальный вариант нормы. Адаптивная (компенсаторная) физиологическая артериальная гипотензия характерна для жителей высокогорья, тропиков. Спортивная артериальная гипотензия может быть следствием высокой тренированности у спортсменов. Патологическую артериальную гипотензию подразделяют на острую и хроническую.

Патогенетически, учитывая, что уровень АД определяется величиной сердечного выброса, количеством циркулирующей крови, и тонусом резистивных сосудов, возможны три гемодинамические формы артериальной гипотензии: связанная с недостаточностью сократительной функции сердца; вызванная уменьшением количества циркулирующей крови; возникающая вследствие понижения тонуса резистивных сосудов.

#### **Острая артериальная гипотензия**

К проявлениям острой артериальной гипотензии относится шок, коллапс и обморок.

**Обморок** — острая сосудистая недостаточность, проявляющаяся кратковременной потерей сознания, обусловленная снижением кровоснабжения мозга и развитием торможения в коре.

Причинами обморока могут быть различные факторы, вызывающие преходящий спазм сосудов головного мозга, в результате чего развивается гипоксия, нарушение энергообеспечения, расстройство функций ЦНС и потеря сознания. В большинстве случаев обморок имеет рефлекторный генез.

**Нейrogenные (рефлекторные) обмороки** обусловлены влиянием ВНС на регуляцию сосудистого тонуса и (или) сердечного ритма.

**Вазовагальный (простой) обморок.** В основе развития этого вида обморока чаще всего лежит остро возникающее повышение тонуса блуждающих нервов

при эмоциональном возбуждении (страх, боль, венопункция и др.). Резкое падение тонуса артериальных сосудов приводит к перераспределению объема крови и скоплению ее в нижних отделах тела (в положении стоя). Развивается ишемия головного мозга, которая приводит к потере сознания. Обмороки такого генеза нередко встречаются у практически здоровых людей.

*Ортостатический обморок* обусловлен неспособностью ВНС поддерживать сосудосуживающие механизмы — это приводит к формированию ортостатической гипотензии. Такие обмороки встречаются при недостаточности барорецепторного рефлекса, обеспечивающего адаптивные реакции системы кровообращения, в том числе при перемене положения тела, а также у больных со сниженным сосудистым тонусом обмороки могут возникнуть при резком вставании. Такие же явления могут наблюдаться у ослабленных больных, длительное время находящихся на постельном режиме. Ослабление барорецепторного рефлекса возникает в условиях невесомости, при длительной гиподинамии, после приема некоторых лекарственных препаратов (симпатолитики, ганглиоблокаторы).

*Кардиогенные обмороки* развиваются при аритмиях и нарушениях работы сердца. Они обусловлены снижением сердечного выброса, который не соответствует потребностям кровообращения (нарушения предсердно-желудочкового проведения, пароксизмальные суправентрикулярные и желудочковые тахикардии, острый инфаркт миокарда и др.).

*Цереброваскулярные обмороки* обусловлены пережатием сосуда, кровоснабжающего мозг. Развиваются при сдавлении прецеребральных артерий, сосудистых синдромах обкрадывания.

*Гиповолемические обмороки* развиваются при снижении ОЦК (кровотечения, диарея, болезнь Аддисона).

#### **Хроническая артериальная гипотензия**

Выделяют следующие виды хронической артериальной гипотензии.

*Хроническая первичная артериальная гипотензия:*

- артериальная гипотензия нейроциркуляторная (гипотоническая болезнь);
- артериальная гипотензия ортостатическая идиопатическая (первичная вегетативная недостаточность).

*Хроническая вторичная (симптоматическая) артериальная гипотензия* с ортостатическим синдромом или без него.

Хронические симптоматические гипотензии возникают при хронической кровопотере, ряде эндокринных заболеваний (при болезни Аддисона, гипофункции щитовидной железы и др.), применении гипотензивных препаратов.

По инициальному звену патогенеза выделяют: нейрогенные, эндокринные, метаболические артериальные гипотензии.

#### **Нейрогенные артериальные гипотензии**

Среди нейрогенных артериальных гипотензий выделяют гипотензий центральных и рефлекторных. Нейрогенные гипотензии *центрогенного* генеза являются результатом либо функционального расстройства ВНС (неврозах), либо органического повреждения мозговых структур, участвующих в регуляции АД. При нарушениях ВНС формируется корково-подкорковый комплекс возбуждения, которое распространяется на парасимпатические ядра переднего гипотала-

муса и другие структуры парасимпатической нервной системы (например, на дорсальное двигательное ядро блуждающего нерва). Усиление парасимпатических влияний на сердечно-сосудистую систему обуславливает снижение сократительной функции миокарда, сердечного выброса крови и тонуса резистивных сосудов, что приводит к развитию артериальной гипотензии. Считают, что именно такой механизм лежит в основе развития гипотонической болезни. При хроническом её течении включаются и другие патогенетические звенья, что способствует стабилизации АД на пониженном уровне или усугубляет степень его снижения.

Артериальные гипотензии вследствие органических изменений в структурах мозга возникают при повреждении центральных (диэнцефальногипоталамических) и периферических структур, участвующих в регуляции АД. Наиболее частыми причинами являются: травмы головного мозга (сотрясения или ушибы), нарушения мозгового кровообращения (ишемия, венозная гиперемия), дегенеративные изменения в веществе головного мозга (дегенерация нейронов экстрапирамидной системы, базальных ядер мозга, заднего ядра блуждающего нерва), нарушение выделения в кровь КА при физической нагрузке, изменении положения тела из горизонтального в вертикальное (в этом случае нередко развиваются ортостатические коллапсы и обмороки). Механизм развития гипотензии заключается в снижении активности симпато-адреналовой системы, преобладании эффектов парасимпатической нервной системы на сердце и сосуды, что сопровождается снижением тонуса артериол, ОПСС, сердечного выброса.

*Рефлекторные* (рефлексогенные) артериальные гипотензии могут развиваться при нейросифилисе, боковом амиотрофическом склерозе, сирингомиелии, периферических невропатиях различного генеза (например, диабетического, инфекционного, нейротоксического). Механизм развития заключается в значительном уменьшении или прекращении тонических влияний симпатической нервной системы на стенки сосудов и сердце. Это приводит к снижению ОПСС, уменьшению сократительной функции сердца, величины сердечного выброса и АД.

**Эндокринные артериальные гипотензии.** *Артериальные гипотензии надпочечникового происхождения имеют место при* туберкулёзе надпочечников, деструкции надпочечников в результате аутоиммунного процесса, опухоли коры надпочечников с разрушением паренхимы, кровоизлиянии в надпочечник (один или оба), травмах, приводящих к повреждению или разрушению надпочечников. Патогенез надпочечниковых гипотензий связан с дефицитом КА, минерало- и глюкокортикоидов и (или) недостаточностью их эффектов, что обуславливает снижение тонуса стенок артериол и ОПСС, ОЦК и сердечного выброса.

*Артериальные гипотензии при гипофункции гипофиза.* Развитие артериальной гипотензии при питуитарной недостаточности является результатом снижения синтеза гормонов с гипертензивным действием: вазопрессина, АКТГ, ТТГ, СТГ. В итоге гипофизарная недостаточность приводит к снижению тонуса артериол и ОПСС, ОЦК, сердечного выброса и развитию стойкой артериальной гипотензии.

В основе *артериальной гипотензии при гипотиреозе* лежит дефицит  $T_3$  и  $T_4$  и (или) их эффектов. Вследствие снижения или отсутствия положительного хронотропного эффекта тиреоидных гормонов развивается брадикардия, наблюдается снижение активности симпато-адреналовой системы. Это приводит к сни-

жению сердечного выброса, тонуса сосудов вследствие их дистрофических изменений, в результате чего снижается ОПСС.

**Метаболические артериальные гипотензии.** Артериальные гипотензии, вызванные нарушением метаболизма веществ с гипо-и гипертензивным действием, встречаются редко. Возможными причинами их развития могут быть дистрофические изменения в органах и тканях (например, при хронических интоксикациях, инфекциях, голодании). Это сопровождается снижением выработки или эффектов метаболитов с гипертензивным действием (например, эндотелина, ПГФ<sub>2</sub>, тромбоксана А<sub>2</sub>, ангиотензиногена и др.), падением тонуса миоцитов стенок артериол, снижением сократительной функции миокарда.

**Первичная хроническая гипотензия** (гипотоническая болезнь, эссенциальная гипотония) — это состояние, при котором длительное, стойкое снижение уровня АД (при отсутствии видимых причин такого снижения) является ведущим, а долгое время и единственным, симптомом заболевания. Развитие заболевания обычно связано с нарушением функций нервной системы и нейрогормональной регуляции тонуса сосудов. Предполагается, что в основе заболевания лежит нарушение корково-подкорковых взаимодействий, приводящее к увеличению парасимпатических влияний на сердечно-сосудистую систему, ответственных за снижение сердечного выброса и тонуса резистивных сосудов.

#### **Принципы коррекции артериальных гипотензий**

**Этиотропное лечение** направлено на устранение или снижение патогенного действия причинного фактора гипотензии и условий, способствующих его реализации (разных факторов риска, эндокринных расстройств, устранения гипоксии, стрессовых ситуаций). При хронических симптоматических гипотензиях необходимо проводить лечение основного заболевания.

**Патогенетическая терапия**, направленная на активацию прессорных механизмов, повышение сосудистого тонуса может включать лекарственные средства, повышающие ОПСС, ОЦК, величину сердечного выброса.

При хронической первичной артериальной гипотензии больным рекомендуют увеличить в диете содержание соли, а также употреблять кофе, повысить двигательную активность. Применение биологических стимуляторов, адаптогенов, витаминов направлено на нормализацию функции ЦНС и вегетативной регуляции сосудистого тонуса.

## **2.6. ПАТОЛОГИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

### **2.6.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И МЕХАНИЗМОВ ЕГО РЕГУЛЯЦИИ**

Головной мозг человека — уникальный, самый сложный и совершенный продукт эволюции, регулятор всех жизненных функций организма и его взаимоотношений со средой, орган сознания и умственной деятельности. Исключительные особенности головного мозга определяют и особые черты его деятельности как органа. Он представляет собой единое целое, состоящее из различных по строению и функциям частей. Его клеточные элементы требуют непрерывного притока кислорода, а соответственно адекватного кровоснабжения.



Кровоснабжение головного мозга осуществляется сложной сосудистой системой. Топографическая особенность кровеносных сосудов, обеспечивающих кровоснабжение головного мозга, своеобразие сосудистого бассейна и особенности его конструкции, послужила основанием для выделения, так называемого, *черепно-мозгового круга кровообращения*. Он начинается от аорты и заканчивается верхней полой веной. Его приводящими звеньями являются внутренние сонные и позвоночные артерии, а отводящими — внутренние яремные вены.

Основным источником кровоснабжения мозга служат магистральные артерии — парные внутренние сонные и позвоночные, соединенные широким анастомозом в виде *виллизиева круга*. Парные передние, средние и задние мозговые артерии, ветвясь и анастомозируя друг с другом формируют систему артерий мягкой мозговой оболочки (пиальных артерий), от которых отходят радиальные, или внутримозговые, артерии.

Внечерепное коллатеральное кровообращение осуществляется благодаря группе анастомозов между системами сонных и подключично-позвоночных артерий. В нормальных условиях анастомозы сосудистой системы мозга не функционируют. Они используются в основном для обеспечения тока крови в тот бассейн мозга, кровоснабжение которого стало недостаточным из-за каких-либо временных ограничений кровотока в приводящем сосуде (сдавление сосудов при сгибании и разгибании головы).

В случае нарушения регуляции ее функционирования сосудистой системы головного мозга наступают расстройства кровообращения, разнообразные по форме, степени выраженности и характеру обуславливающего их патологического процесса. Через кровеносную систему мозга в условиях функционального покоя проходит около 15 % крови, поступающей в большой круг кровообращения при сердечном выбросе, и 20 % кислорода, поступающего в организм. При этом головной мозг кровоснабжается более интенсивно, чем другие органы, что обеспечивает адекватность метаболических процессов, происходящих в его ткани. Это достигается благодаря относительной (в определенных пределах) независимостью мозгового кровотока от общей гемодинамики, обусловленной различными механизмами саморегуляции.

### **Механизмы регуляции мозгового кровообращения и компенсации его нарушений**

Регуляция мозгового кровообращения осуществляется сложной системой, включающей интра- и экстрацеребральные механизмы, обеспечивающие поддержание кровоснабжения головного мозга в соответствии с его функциональной и метаболической потребностью, что осуществляется нервными, гуморальными или миогенными механизмами изменения просвета мозговых артерий.

*Нервный механизм* передает информацию о состоянии объекта регулирования посредством специализированных рецепторов, расположенных в стенках сосудов и в тканях. К ним, в частности, относятся механорецепторы, локализуемые в кровеносной системе, сообщающие об изменениях внутрисосудистого давления (баро- и прессорецепторы), в том числе прессорецепторы каротидного синуса, при их раздражении расширяются мозговые сосуды; механорецепторы вен и мозговых оболочек, которые сигнализируют о степени их растяжения при

увеличении кровенаполнения или объема мозга; хеморецепторы каротидного синуса (при их раздражении суживаются мозговые сосуды) и самой ткани мозга, откуда идет информация о содержании кислорода, углекислоты, о колебаниях рН и о других химических сдвигах в среде при накоплении продуктов метаболизма или биологически активных веществ, а также рецепторы вестибулярного аппарата, аортальной рефлексогенной зоны, рефлексогенные зоны сердца и коронарных сосудов, ряд проприорецепторов. Особенно велика роль синокаротидной зоны. Она оказывает влияние на мозговое кровообращение не только опосредовано (через общее АД), как это представлялось ранее, но и непосредственно. Денервация и новокаинизация этой зоны в эксперименте, устраняя сосудосуживающие влияния, ведет к расширению мозговых сосудов, к усилению кровоснабжения головного мозга, к повышению в нем напряжения кислорода.

*Гуморальный механизм* заключается в прямом воздействии на стенки сосудов-эффекторов гуморальных факторов (кислорода, углекислоты, кислых продуктов метаболизма, ионов К и др.) путем диффузии ФАВ в стенку сосудов. Так, мозговое кровообращение усиливается при уменьшении содержания кислорода и (или) увеличении содержания углекислого газа в крови и, наоборот, ослабляется, когда содержание газов в крови меняется в противоположном направлении. При этом происходит рефлекторная дилатация или констрикция сосудов в результате раздражения хеморецепторов соответствующих артерий мозга при изменении содержания в крови кислорода и углекислоты. Возможен и механизм аксонрефлекса.

*Миогенный механизм* реализуется на уровне сосудов-эффекторов. При их растяжении тонус гладких мышц возрастает, а при сокращении наоборот снижается. Миогенные реакции могут способствовать изменениям сосудистого тонуса в определенном направлении.

Разные механизмы регуляции действуют не изолированно, а в различных сочетаниях друг с другом. Система регулирования поддерживает постоянный кровоток в мозге на достаточном уровне и быстро изменяет его при воздействии различных «возмущающих» факторов.

Компенсация нарушений мозгового кровообращения осуществляется при помощи тех же, функционирующих в нормальных условиях, регуляторных механизмов, но более напряженных. Для механизмов компенсации характерна двойственность: компенсация одних нарушений вызывает другие циркуляторные расстройства, например, при восстановлении кровотока в ткани, испытавшей дефицит кровоснабжения, в ней может развиться постишемическая гиперемия в виде избыточной перфузии, способствующей развитию постишемического отека мозга.

### **2.6.2. ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ АРТЕРИЙ МОЗГА**

Физиологические реакции сосудов мозга, которые не обеспечивают его гемодинамику и регулирование мозгового кровотока, обуславливают нарушения и патологические изменения интенсивности последнего (ослабление или усиление), рассматриваются как патологические реакции этих сосудов. Они имеют в своей основе нарушение присущих им физиологических механизмов сокраще-

ния и расслабления сосудистых гладких мышц. Различают следующие виды патологических реакций мозговых артерий: патологическая вазоконстрикция, патологическая вазодилатация, ареактивность сосудов, извращенные реакции.

**Патологическая вазоконстрикция** (ангиоспазм) представляет собой кратковременное или длительное патологическое сужение артерий, обуславливающее недостаточность кровоснабжения мозга и нарушение его функции. Ангиоспазм существенно отличается от физиологической констрикции артерий, которая обеспечивает регуляцию мозгового кровотока. Для него характерно нарушение процесса расслабления, что ведет к длительному сокращению стенок артерий. Возможными причинами и механизмами его являются:

- длительное воздействие вазоактивных веществ (КА, адреналина, ДА, НА, ангиотензина-II, вазопрессина, серотонина, ПГ, тромбина, гистамина и др.);
- изменения гладкомышечного аппарата, нарушения функции плазматических мембран гладкомышечных клеток, процесса нормальной их поляризации. Это приводит к сокращению гладкой мускулатуры сосудов с задержкой их расслабления. При этом определенное значение имеет нарушение внутриклеточного обмена веществ, в частности, активного транспорта ионов К, Na, Са через мембраны;
- усиление симпатического влияния;
- изменение реактивности сосудистых гладких мышц по отношению к нормальным нейрогуморальным воздействиям;
- комплексное воздействие перечисленных факторов (например, для развития нейрогенного спазма необходимы изменения и в гладкомышечном аппарате).

Спазм мозговых сосудов лежит в основе многочисленных расстройств церебрального кровообращения (мигрени, переходящих и динамических нарушений, ишемического и геморрагического инсультов).

**Патологическая вазодилатация** представляет собой расширение артерий разной степени и длительности, которое ведет к избыточной перфузии мозговой ткани, к патологическому усилению интенсивности мозгового кровотока. Она может возникнуть:

- при срыве ауторегуляции в случае чрезмерного повышения общего АД (в таких случаях вместо регуляторного сужения артерий, ограничивающего усиленный приток крови в мозг, происходит их расширение, а увеличенный в их бассейне кровоток осуществляется под повышенным давлением и сопровождается повреждением гематоэнцефалического барьера);
- при недостаточности кровоснабжения мозговой ткани вследствие резкого усиления ее активности и повышения обмена веществ, например, при эпилептических судорогах или при резком понижении общего артериального давления, при закупорке крупных ветвей мозговых артерий, а также в процессе восстановления кровотока после ишемии в ткани мозга (постишемическая гиперемия) тогда может повышаться внутричерепное давление.

В области патологической вазодилатации вследствие возрастания внутрисосудистого давления увеличивается нагрузка на гладкие мышцы артериальных стенок. В результате они истончаются, повышается их проницаемость, могут развиваться кровоизлияние, отек.

Критериями патологической вазодилатации являются длительность вазодилатации, усиление мозгового кровотока (избыточное с точки зрения адекватного кровоснабжения ткани мозга), оксигенированная (красная) кровь в мозговых венах, (симптом «избыточной перфузии мозга» с «красной венозной кровью» — показатель тяжелого, иногда необратимого состояния головного мозга, нередко заканчивающегося смертью), развитие отека или кровоизлияния. В ряде случаев трудно установить характер вазодилатации. Она может иметь двойственное значение: с одной стороны, являться компенсаторным механизмом, обеспечивающим адекватное кровоснабжение мозговой ткани, с другой — патологическим феноменом, способствующим, в частности, развитию отека мозга.

При локальных ишемических повреждениях мозга, реакции артерий в очаге поражения изменяются: снижаются, исчезают или извращаются, возникает **ареактивность** артерий (они не отвечают на управляющие воздействия и, таким образом, оказываются патологически суженными, либо расширенными) или извращенность (инвертированность) реакций мозговых сосудов (при регулировании вместо дилатации возникает констрикция и, наоборот). При этом реактивные изменения кровообращения происходят лишь в здоровых участках с нормальной реактивностью сосудов. Поэтому сосудорасширяющие влияния (папаверин, углекислота и др.) приводят к увеличению притока крови лишь в здоровой области. В то же время сосудосуживающее влияние, например, гипервентиляция, уменьшая кровоснабжение здоровых областей, окружающих очаг повреждения, способствует тем самым перераспределению крови в пользу очага повреждения (синдром Робин Гуда).

### 2.6.3. НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Для кровоснабжения головного мозга большое значение имеет скорость мозгового кровотока. Она зависит от состояния общей гемодинамики, разности между артериальным и венозным давлением в черепе, сопротивления, оказываемого мозговому кровотоку в артериях при изменении внутричерепного давления, изменений вязкости крови, биохимического и газового ее состава, морфологических изменений мозговых сосудов и от других факторов.

Нарушения мозгового кровотока проявляются главным образом в патологических изменениях его интенсивности — ослаблении или усилении.

Патологическое снижение интенсивности мозгового кровотока возможно:

– при уменьшении артерио-венозной разности давлений вследствие понижения общего АД или повышения общего венозного давления. Основную роль при этом играет артериальная гипотензия. Она ослабляет кровоток во всем мозге, но в большей степени — в зонах смежного кровоснабжения, где внутрисосудистое давление падает сильнее;

– при увеличении сопротивления в сосудах головного мозга вследствие атеросклероза, тромбоза, ангиоспазма артерий. В этом случае наиболее выраженные изменения кровотока происходят в центре бассейна пораженного сосуда. Важную роль здесь играют вторичные поражения сосудов — изменения их реактивности, восстановленный после ишемии кровоток и другие факторы;

– при затруднении оттока крови из черепа (тромбоз сосудов, сдавление их опухолью) на фоне повышения общего давления. При этом в головном мозге возникают явления венозного застоя, приводящие к увеличению его кровенаполнения, что очень опасно для мозга, так как он заключен в герметически замкнутую черепную коробку, где, кроме него, находятся несжимаемые кровь и цереброспинальная жидкость. Сама ткань мозга, состоящая на 80 % из воды, малосжимаема. Поэтому при венозном застое вследствие увеличения объема крови в мозговых сосудах повышается внутричерепное давление, в результате чего мозг сдавливается и нарушаются его функции;

– при внутрисосудистой агрегации форменных элементов крови.

Патологическое усиление интенсивности мозгового кровотока возникает:

– при общей артериальной гипертензии;

– патологической вазодилатации артерий. В этом случае оно носит локальный характер.

Патологическое увеличение интенсивности мозгового кровотока приводит к повышению давления в сосудах мозга, а при измененных стенках сосуда — к кровоизлиянию. В случае нарушения ГЭБ повышение давления в капиллярах вызывает резкое усиление фильтрации плазмы из крови в ткань, вследствие чего развивается отек мозга. Увеличение интенсивности мозгового кровотока особенно опасно при действии дополнительных факторов, способствующих развитию отека (гипоксия, черепно-мозговые травмы).

### **Основные формы нарушений мозгового кровообращения**

Нарушения мозгового кровообращения могут быть вызваны церебральными (локальными) и экстрацеребральными (системными) факторами. Важнейшими из локальных факторов являются анатомические изменения и неполноценность мозговых сосудов, обусловленная атеросклеротическими, ревматическими, сифилитическими и другими стенозирующими поражениями, а также аномалии, травмы, тромбозы, эмболия, патологические реакции мозговых артерий. К экстрацеребральным факторам относятся нарушения системной гемодинамики, гипертоническая болезнь, артериальная гипотония, сердечная недостаточность, нарушение реологических свойств крови, повышение вязкости ее, адгезивности и агрегации форменных элементов, антифосфолипидный синдром, полицитемия, тромбоцитемия, ДВС-синдром.

К факторам, способствующим нарушению мозгового кровообращения относятся психотравмы, физическое и психическое перенапряжение, перегревание, алкоголизм, курение и др.

**Патогенез.** В патогенезе расстройств мозгового кровообращения большое значение имеют нарушения рефлекторных сосудистых механизмов на любом уровне системы кровообращения, поражение рефлексогенных зон крупных сосудов, особенно внутренней сонной артерии и синокаротидной зоны, регулирующей нормальное соотношение между внутри- и внечерепным давлением. Любое органическое поражение сосуда (атеросклеротическая бляшка, тромб и др.) может явиться источником патологической импульсации, обусловить, поддерживать состояние спазма в соседних артериальных ветвях (вазовазальный рефлекс). Поэтому во всех случаях тяжесть страдания зависит не только и не столь-

ко от механических препятствий кровотоку, сколько от сопутствующего спазма сосудистой сети. При различных по этиологии сосудистых поражениях может развиваться *недостаточность мозгового* кровообращения в бассейне полного или частично выключенного сосуда — состояние диспропорции между потребностями и возможностями обеспечения головного мозга полноценным кровоснабжением. Различают острую и хроническую недостаточность. При острых формах симптомы развиваются в течение нескольких секунд, часов, редко — суток. Если они исчезают, значит, расстройства преходящие (транзиторные). Острая недостаточность проявляется в виде пароксизмов, кризов, инсультов.

**Пароксизмы** представляют собой кратковременные, преходящие явления недостаточности без стойких общемозговых расстройств и очаговых неврологических симптомов (мигрень, обморок).

**Кризы** — это динамические расстройства кровообращения с выраженными общемозговыми явлениями, с преходящими кратковременными очаговыми расстройствами. Они бывают общие и регионарные.

Общие кризы бывают:

– гипертонические, сопровождающиеся резкими головными болями, рвотой, пульсирующим шумом в голове, высоким АД и др.;

– гипотонические (общая слабость, «туман в голове», бледность, низкое АД и др.);

– сочетанные (например, коронарно-церебральные сосудистые нарушения, обусловленные чаще всего нарушением функции синокаротидной рефлексогенной зоны, регулирующей и коронарное, и мозговое кровообращение).

Тяжелый церебральный криз может закончиться очаговым расстройством мозгового кровообращения.

**Инсульт** (от лат. «толчок», «ушиб») — очаговое нарушение мозгового кровообращения со стойкими расстройствами функций нервной системы, иногда необратимыми. Инсульты бывают геморрагические (кровоизлияния в мозг, «апоплексический удар») и ишемические (при тромбозе, эмболии сосудов и др.). Кровоизлияния в мозг происходят чаще внезапно при разрыве мозговых артерий обычно во время гипертонических кризов при внезапном резком повышении АД и недостаточности компенсаторных механизмов артериальной системы мозга (апоплексический удар). Чаще всего инсульт случается днем после значительного физического напряжения или воздействия других стрессорных факторов. Этому предшествуют головные боли, головокружение, звон в ушах, онемение конечностей, изменение зрения, тошнота, рвота. Предрасполагающим и патогенетическим фактором инсульта являются хроническая церебральная сосудистая недостаточность, нарушение состава крови, изменение структуры сосудистой стенки, например, при аневризме, в результате чего мозговая ткань деформируется, повреждается токсическими агентами, содержащимися в крови и, как следствие, развивается отек мозга, повышается внутричерепное давление. В случае повреждения ГЭБ кровоизлияние может возникнуть и без разрыва сосуда. В этом случае процесс развивается медленнее, но также завершается повреждением мозговой ткани и развитием отека. При массивном кровоизлиянии кровообращение нарушается и в окружающих областях мозга. Для него характерны

внезапная потеря сознания, багрово-красный цвет лица, расширенные, пульсирующие сосуды на шее, полуоткрытый рот, «плавающие» движения глазных яблок, шумное с хрипом дыхание, брадикардия, повышенное АД, параличи, парезы, появление крови в спинномозговой жидкости.

Ишемический инсульт развивается постепенно. Ему предшествуют многократно повторяющиеся транзиторные расстройства мозгового кровообращения — кратковременные головокружения, преходящие двигательные и сенсорные расстройства, обмороки, нарушение речи. Для него характерны спутанность сознания, бледность кожных покровов, артериальная гипотония, редкое поверхностное дыхание; возможны мерцательная аритмия и сердечно-сосудистая недостаточность; повышение свертываемости крови.

И при геморрагическом, и при ишемическом инсультах на фоне параличей может развиваться общее двигательное возбуждение.

Хроническая сосудисто-мозговая недостаточность возникает при множественных очаговых и (или) диффузных поражениях мозга (дисциркуляторная энцефалопатия, церебральный атеросклероз, ишемическая болезнь мозга). Она бывает компенсированная (отсутствие очаговой неврологической симптоматики, ангиодистонические пароксизмы), ремитирующая (ремитирующая неврологическая симптоматика, преходящие дисциркуляторные церебральные расстройства), субкомпенсированная (стойкая неврологическая симптоматика, кризы), декомпенсированная (выраженная неврологическая симптоматика, инсульты).

Нарушения кровообращения в головном мозге могут стать непосредственной причиной развития отека мозга (вазогенный отек). Он может возникнуть:

– при резкой артериальной гипертензии, когда в микрососудах мозга повышается кровяное давление (гипертензивный отек), при этом ведущим механизмом нарушения мозгового кровотока является срыв ауторегуляции (при повышении ее верхней границы активное сужение сосудов мозга сменяется их пассивным расширением и в его капилляры кровь поступает под высоким давлением, вследствие чего нарушаются нормальные взаимоотношения между гидростатическим и осмотическим давлением и в ткань мозга из сосудов начинает фильтроваться вода с растворенными в ней веществами, включая белки плазмы крови);

– ишемии головного мозга (ишемический отек) вследствие повреждения структурных элементов мозговой ткани, распада крупных белковых молекул, появления большого количества осмотических активных фрагментов, приводящих к повышению осмотического давления в ткани мозга (при этом вода с растворенными в ней электролитами переходит в межклеточное пространство, а затем — в тканевые элементы мозга, которые в результате резко набухают).

Развитию отека мозга способствуют изменения механических свойств структурных элементов мозговой ткани (они становятся более податливыми, что ведет к расширению внеклеточных пространств и создает условия для задержки воды в мозговой ткани), а также повреждение структурных элементов, образующих стенки микрососудов мозга, в результате чего нарушаются функции ГЭБ, он становится более проницаемым для компонентов плазмы, белков, жир-

ных кислот и др. Некоторые из них токсичны для ткани мозга, поэтому вызывают дальнейшее повреждение его и прогрессирование отека.

Любые изменения микроциркуляции в мозге могут способствовать развитию отека любой этиологии, в частности, после черепно-мозговой травмы.

Ведущим звеном патогенеза цереброваскулярных расстройств является дефицит кислорода. Тканевая гипоксия усугубляет нарушения мозгового кровообращения, вызывает метаболические сдвиги, изменение окислительно-восстановительных процессов, накопление недоокисленных продуктов обмена; развитие внутри- и внеклеточного ацидоза, капилляротрофической недостаточности, отека мозга. После тотальной ишемии мозга продолжительностью более 5 минут последующая перфузия не приводит к восстановлению кровотока. Так как при данной патологии перекрывается капиллярный отдел микроциркуляторного русла, т. е. он блокируется в результате изменений эндотелия капилляров и отека глиальных элементов (феномен отсутствия капиллярной перфузии, или невосстановленного кровотока). Существует прямая зависимость между длительностью тотальной ишемии и размером площади мозга с непроходимыми капиллярами. При длительном действии патогенного фактора гипоксия приводит к размягчению мозга, что наступает в случае уменьшения кровотока на 40–50 %. Первыми нарушаются речь, мышление, через 5–7 секунд после полного прекращения кровообращения наступает потеря сознания, через 4–5 минут — смерть.

При кровоизлияниях в мозг (геморрагических инсультах) прогноз состояния пациента в значительной степени зависит от того, насколько обширны кровоизлияния и вызываемые им последствия в виде отека и повреждения структурных элементов мозга, а также от локализации кровоизлияния в головном мозге. Если повреждение ткани мозга оказывается необратимым, то единственной надеждой для врача пациента остается компенсация функций мозга за счет его неповрежденных частей.

#### **2.6.4. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ РАССТРОЙСТВ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

Острые нарушения мозгового кровообращения требуют применения срочных мероприятий. Не всегда известно, окажется ли данное нарушение мозгового кровообращения преходящим или стойким. Должен быть обеспечен полный психический и физический покой.

Лечение гипертонического церебрального криза, который возникает на фоне повышения артериального давления и обусловлен спазмом мозговых сосудов, направлено на снижение артериального давления, устранение ангиоспазма и «отвлечение» крови от головы. Применяются также симптоматические средства для снятия головокружения, головных болей, повышенной возбудимости.

При лечении преходящих нарушений мозгового кровообращения атеросклеротического происхождения (транзиторные ишемические атаки) следует обращать внимание на поддержание артериального давления на нормальном уровне, на усиление сердечной деятельности, используют сосудорасширяющие средства и антикоагулянты.



*Лечение мозговых инсультов* включает комплекс лечебных мероприятий независимо от его характера (недифференцированная помощь) и дифференцированное лечение ишемического и геморрагического инсульта.

Принципы недифференцированного лечения включают:

- коррекцию острых сердечно-сосудистых расстройств;
- предупреждение и лечение отека легких и дыхательной недостаточности;
- поддержание нормального водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния;
- борьбу с отеком мозга;
- устранение вегетативных нарушений;
- предупреждение осложнений (пролежней, инфекций, мышечных контрактур и др.);
- питание.

Дифференцированное лечение геморрагического инсульта должно быть направлено на борьбу с отеком мозга и нарушением витальных функций, на остановку кровотечения и предупреждение его возобновления. В связи с этим необходимо стремиться к снижению артериального давления и повышению свертываемости крови. Большое значение придается стабилизации вегетативных функций и профилактике осложнений. При необходимости производят хирургическое удаление гематомы.

Лечение ишемического инсульта (инфаркта мозга) должно быть направлено на улучшение кровоснабжения мозга. С этой целью необходимы нормализация сердечной деятельности и артериального давления, увеличение притока крови к мозгу путем расширения регионарных мозговых сосудов и уменьшения их спазма, а также нормализация физико-химического состояния крови, в частности состояния свертываемости крови, для предупреждения тромбоэмболий и растворения уже образовавшихся тромбов.

## РАЗДЕЛ 3 ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

### 3.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАССТРОЙСТВ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

Болезни органов дыхания относятся к числу наиболее распространенных заболеваний. В структуре общей заболеваемости они занимают лидирующие позиции, являясь причинами временной нетрудоспособности и инвалидности. Данные середины 90-х годов XX века свидетельствуют о том, что более 25 % больных, которые ежедневно обращаются к врачам, имеют патологию органов дыхания.

*Дыхание* — это совокупность процессов, обеспечивающих аэробное окисление в организме, в результате которого освобождается энергия, необходимая для жизни. Оно поддерживается функционированием нескольких систем: 1) аппарата внешнего дыхания; 2) системы транспорта газов; 3) тканевого дыхания. Система транспорта газов, в свою очередь, подразделяется на две подсистемы: сердечнососудистую и систему крови. Деятельность всех этих систем тесно взаимосвязана.

Для удобства изучения нарушений функции дыхания различают внешнее дыхание — обмен газами между кровью и внешней средой и внутреннее дыхание (клеточное, или тканевое) — обмен газами между кровью и клетками, кровью и другой внутренней средой организма. Возможно нарушение как внешнего, так и внутреннего дыхания.

**Внешнее дыхание (respiratio)** — это совокупность процессов, совершающихся в легких и обеспечивающих нормальный газовый состав артериальной крови. В данном случае речь идет только об *артериальной крови*, так как газовый состав венозной крови зависит от состояния тканевого дыхания и транспорта газов в организме. Внешнее дыхание обеспечивается аппаратом внешнего дыхания (легкие, грудная клетка, дыхательная мускулатура) и системой регуляции дыхания.

Главной задачей функциональной системы внешнего дыхания является обеспечение адекватного метаболическим потребностям организма газообмена с внешней средой. Основными регулируемыми параметрами при этом являются парциальное напряжение кислорода и углекислого газа ( $p_{aO_2}$  и  $p_{aCO_2}$ ) в артериальной крови.

Показатели газового состава артериальной крови в норме составляют:

- $p_{aO_2}$ : 80–100 мм рт. ст. (СИ: 10,6–13,3 кПа);
- $p_{aCO_2}$ : 35–45 мм рт. ст. (СИ: 4,7–5,3 кПа);
- pH: 7,35–7,45 (СИ: 7,35–7,45);
- $O_2$  СТ: 15–23 % (СИ: 0,15–0,23);
- $S_aO_2$ : 94–100 % (СИ: 0,94–1,00);
- $HCO_3^-$ : 22–25 мэкв/л (СИ: 22–25 ммоль/л).

Нормальный газовый состав артериальной крови поддерживается следующими взаимно связанными процессами:

- вентиляцией легких;
- диффузией газов через альвеолярно-капиллярные мембраны;

- кровотоком в легких;
- регуляторными механизмами.

При нарушении любого из этих процессов развивается недостаточность внешнего дыхания.

Органы дыхания являются «входными воротами» для проникновения различных патогенов из внешней среды: вирусов, бактерий, пылевых частиц, аллергенов и др. Стремительный рост хронических легочных заболеваний объясняют также и агрессивным влиянием промышленных и бытовых загрязнителей внешней среды.

**Этиология.** В качестве возбудителей заболеваний системы внешнего дыхания могут быть *бактерии* (пневмококк, стафилококк, стрептококк), *вирусы* (аденовирусы, вирусы гриппа, кори, ветряной оспы, РС-вирусы и др.), *риккетсии простейшие, грибы*. Затяжное течение заболеваний вызывают внутриклеточные возбудители (микоплазмы, хламидии, легионеллы и др.) Патологию легких вызывают травмы, попадание инородных тел, аллергены, опухоли, курение и др.

Существующие на сегодняшний день подходы к *классификации бронхолегочной патологии* учитывают следующие принципы.

*Особенности клинического течения:* острые и хронические формы ларингитов, трахеитов, бронхитов, пневмоний и др.

*Преимущественное поражение отделов системы внешнего дыхания:* расстройства деятельности воздухоподводящих путей (бронхит, астма, бронхостеноз) или респираторных структур (альвеолиты, пневмонии, пневмосклероз).

*Этиологический:* экзогенного и эндогенного происхождения, первично или вторично поражающие бронхолегочной аппарат.

*Происхождение:* подразумевает деление на наследственно обусловленные, врожденные или приобретенные заболевания.

*Патогенетический:* нарушения функций дыхания могут быть легочными (связанные с поражением собственно легких) или внелегочными (зависящими от других систем, обеспечивающих функцию дыхания).

*Нарушения газового состава крови:* протекающие с гипоксемией и гиперкапнией, с преимущественно гипоксемией, преимущественно гиперкапнией.

Любое заболевание, развивающееся в органах дыхания, оказывает системное действие на весь организм. Расстройства функции внешнего дыхания, такие как рестриктивные и обструктивные нарушения вентиляции, снижение диффузионной способности легких и слабость дыхательной мускулатуры (ДМ), часто встречаются у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Таким образом, можно выделить следующие  *типовые нарушения* внешнего дыхания:

- нарушение вентиляции легких;
- нарушение диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану;
- нарушение легочного кровотока (перфузии легких);
- нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений;
- нарушение регуляции дыхания (состояние и реактивные свойства дыхательного центра («генератора центральной инспираторной активности»); состояние афферентных каналов, обеспечивающих регуляцию дыхательного ритмоге-

неза; состояние эффективных каналов, обеспечивающих передачу сигналов из центра к дыхательным мышцам);

- смешанные формы.

### 3.2. НАРУШЕНИЯ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

В норме вентиляция легких обеспечивает восполнение израсходованного кислорода и удаление из альвеол избытка поступающего в них углекислого газа. Вентиляция осуществляется благодаря активному вдоху с участием дыхательной мускулатуры и пассивному выдоху за счет эластической тяги легких и грудной клетки.

Минутный объем дыхания (МОД), в нормальных условиях составляющий 6–8 л/мин, при патологии может увеличиваться и уменьшаться, способствуя развитию альвеолярной гиповентиляции либо гипервентиляции, которые определяются соответствующими клиническими синдромами.

*Нарушения альвеолярной вентиляции проявляются в виде:*

- альвеолярной гиповентиляции (при этом снижается  $pO_2$  в альвеолярном воздухе, снижается  $pO_2$  в артериальной крови (гипоксемия), повышается  $pCO_2$  (гиперкапния);
- альвеолярной гипервентиляции (при этом повышается  $pO_2$  в альвеолярном воздухе, повышается  $pO_2$  в артериальной крови, снижается  $pCO_2$  (гипокапния);
- неравномерной вентиляции.

*Альвеолярная гиповентиляция* — типовая форма нарушения внешнего дыхания, при которой объем альвеолярной вентиляции не соответствует газообменным потребностям организма.

В основе альвеолярной гиповентиляции лежат две причины:

- нарушения биомеханики дыхания;
- нарушения механизмов регуляции внешнего дыхания.

В зависимости от преобладающих нарушений биомеханики дыхания выделяют *обструктивный* и *рестриктивный* типы гиповентиляционных расстройств.

#### 3.2.1. ОБСТРУКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ

*Обструктивный* (от лат. obstructio — преграда, помеха) тип альвеолярной гиповентиляции характеризуется уменьшением проходимости (обструкцией) дыхательных путей. Патогенетическую основу данного типа патологии составляет возрастание резистивного, неэластического сопротивления воздушному потоку. При этом препятствие движению воздуха может быть как в верхних, так и в нижних дыхательных путях. Известно около 100 заболеваний, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом.

Причинами обструкции дыхательных путей являются:

- obturation просвета дыхательных путей инородными твердыми предметами (пища, горошинки, пуговицы, бусинки и т. д. — особенно у детей), жидкостями (слюна, вода при утоплении, рвотные массы, гной, кровь, трансудат, экссудат, пена при отеке легкого) и запавшим языком при бессознательном состоянии больного (при коме, наркозе);

– нарушение дренажной функции бронхов и легких (при **гиперкринии** — гиперсекреции слизи бронхиальными железами, при **дискринии** — повышении вязкости секрета);

– утолщение стенок верхних и нижних дыхательных путей и уменьшение их просвета при развитии гиперемии, инфильтрации, отека слизистых оболочек (при аллергии, воспалении), при росте опухолей в дыхательных путях;

– спазм мускулатуры бронхов и бронхиол при действии аллергенов, приступе бронхиальной астмы, анафилактическом шоке, применении лекарств (холиномиметиков, адrenoблокаторов), раздражающих веществ (фосфорорганических соединений, сернистого газа);

– ларингоспазм (спазм мышц гортани), например, при гипокальциемии, при вдыхании раздражающих веществ, при невротических состояниях;

– сдавление (компрессия) верхних дыхательных путей извне (заглоточный абсцесс, аномалии развития аорты и ее ветвей, опухоли средостения, увеличение размеров соседних органов, например, лимфоузлов, щитовидной железы);

– динамическое сдавление мелких бронхов во время выдоха при повышении внутрилегочного давления у больных с эмфиземой легких, бронхиальной астмой, при сильном кашле (например, при бронхитах). Это явление называют «экспираторная компрессия бронхов», «экспираторный коллапс бронхов», «клапанная обструкция бронхов». В норме в процессе дыхания бронхи расширяются на вдохе и сжимаются на выдохе. Бронхиолы с диаметром просвета 1–5 мм не имеют хрящевого компонента и могут полностью спадаться, если давление снаружи бронхиол (внутригрудное) оказывается больше интрабронхиального. Сужению бронхов на выдохе способствует компрессия окружающими структурами легочной паренхимы, где давление выше, а также повышение скорости экспираторного потока воздуха, из-за чего, согласно правилу Бернулли, падает боковое давление, направленное на поддержание бронхиол в раскрытом состоянии. Препятствует избыточному сужению бронхов их эластическое напряжение.

При ряде патологических процессов отмечаются скопление в бронхах мокроты, отек слизистой оболочки, бронхоспазм, утрата стенками бронхов эластичности. При этом диаметр бронхов уменьшается, что приводит к раннему спаданию мелких бронхов в начале выдоха повышенным внутрилегочным давлением, возникающим при затруднении движения воздуха по мелким бронхам. Большое значение при ряде нарушений имеет гиперреактивность бронхов — выраженная бронхоконстрикция в ответ на раздражение.

При обструктивных нарушениях сопротивление току воздуха при вдохе и выдохе возрастает.

Величина неэластического сопротивления зависит от скорости потока воздуха и состояния воздухоносных путей.

Биофизическая основа обструктивных расстройств — увеличение неэластического дыхательного сопротивления, которое включает следующие компоненты:

– аэродинамическое (вязкостное) сопротивление, возникающее из-за перемещения газа и трения о стенки дыхательных путей. При быстром выдохе скорость воздушного потока увеличивается, происходит его завихрение, увеличивается турбулентный компонент сопротивления;

- фрикционное (деформационное) сопротивление, возникающее при патологических изменениях просвета воздухоносных путей и легочной паренхимы;
- инерционное, зависящее от особенностей строения грудной клетки и массы тела;

В патогенезе обструктивных нарушений большое значение имеет гиперреактивность бронхов — выраженная бронхоконстрикция, а также раздражающее действие бронхоактивных и вазоактивных веществ (эндотелин I, ПГФ<sub>2α</sub>, тромбоксан А<sub>2</sub>, лейкотриены), изменяющих холинореактивные свойства α- и β-адренорецепторов гладкой мускулатуры бронхов.

Последствия обструкции дыхательных путей, приводящих к альвеолярной гиповентиляции, часто имеют следующие проявления.

1. При нарушении проходимости *верхних дыхательных путей* развивается *стенотическое дыхание*. Такое редкое глубокое дыхание объясняется запаздыванием рефлекса Геринга–Брейера, участвующего в механизме переключения фаз дыхательного цикла, с рецепторов растяжения легких.

2. При уменьшении просвета *нижних дыхательных путей* увеличивается сопротивление движению воздуха по ним (при этом по закону Пуазейля бронхиальное сопротивление потоку воздушной струи возрастает пропорционально четвертой степени уменьшения радиуса бронха). Кроме того, при больших скоростях продвижения воздуха в дыхательных путях возникают завихрения воздушных потоков, что ведет к увеличению турбулентного компонента неэластического сопротивления. Увеличивается работа дыхательных мышц и энергозатраты аппарата внешнего дыхания по преодолению возросшего сопротивления движению воздуха, особенно во время выдоха. *Дыхательный акт при выраженной бронхиальной обструкции проявляется экспираторной одышкой с затрудненным и усиленным выдохом.*

3. Увеличивается остаточный объем легких (ООЛ), так как опорожнение легких затрудняется (эластической тяги легких не хватает для преодоления возросшего сопротивления), и поступление воздуха в альвеолы начинает превышать изгнание его из альвеол. *Отмечается увеличение отношения остаточного объема легких к общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ).*

4. ЖЕЛ долгое время остается нормальной. *Снижаются МОД, МВЛ, ОФВ<sub>1</sub>* (объем форсированного выдоха за 1 с), индекс Тиффно.

5. В крови развиваются *гипоксемия* (так как при гиповентиляции уменьшается оксигенация крови в легких), гиперкапния (при гиповентиляции уменьшается выведение СО<sub>2</sub> из организма), *газовый ацидоз*.

6. Кривая диссоциации оксигемоглобина смещается вправо (снижаются сродство гемоглобина к кислороду и оксигенация крови), и поэтому явления гипоксии в организме становятся еще более выраженными.

### 3.2.2. РЕСТРИКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ

В основе **рестриктивных** (от лат. restrictio — ограничение) нарушений вентиляции легких лежит ограничение их расправления в фазе вдоха в результате действия внутрилегочных и внелегочных причин. В основе лежат изменения вязкоэластических свойств легочной ткани.

*Внутрилегочные причины рестриктивного типа альвеолярной гиповентиляции* вызывают снижение площади дыхательной поверхности или (и) снижение растяжимости легких. Такими причинами являются: пневмонии, доброкачественные и злокачественные опухоли, туберкулез, резекция легкого, ателектазы, альвеолиты, пневмосклерозы, отек легкого (альвеолярный или интерстициальный), нарушение образования сурфактанта в легких, повреждение эластина легочного интерстиция (например, при действии табачного дыма). При уменьшении образования или разрушении сурфактанта уменьшается способность легких к растяжению во время вдоха, что сопровождается увеличением эластического сопротивления легких. В результате глубина вдохов уменьшается, а частота дыхания увеличивается. Возникает поверхностное частое дыхание (тахипноэ).

*Внелегочные причины рестриктивного типа альвеолярной гиповентиляции* приводят к ограничению величины экскурсий грудной клетки и к снижению дыхательного объема (ДО). Такими причинами являются: патология плевры, нарушение подвижности грудной клетки, диафрагмальные нарушения, патология и нарушение иннервации дыхательной мускулатуры.

Особое значение в развитии внелегочных форм рестриктивных нарушений внешнего дыхания имеет плевральная полость, скопление в ней экссудата или транссудата (при гидротораксе), попадание в нее воздуха (пневмоторакс), накопление в ней крови (гемоторакс).

*Растяжимость (податливость) легких* — величина, характеризующая изменения объема легких на единицу транспульмонального давления. Растяжимость — величина, обратно пропорциональная эластичности. Основной фактор, определяющий предел максимального вдоха — растяжимость.

Для гиповентиляционных нарушений рестриктивного типа характерно уменьшение статических объемов (ЖЕЛ, ФОЕ, ОО, ОЕЛ) и снижение движущей силы экспираторного потока. Функция воздухоносных путей остается нормальной, следовательно, скорость воздушного потока не претерпевает изменений. Хотя ФЖЕЛ и ОФВ1 снижаются, отношение ОФВ1/ФЖЕЛ% в пределах нормальных значений или повышено. При рестриктивных легочных расстройствах уменьшенный объем легких снижает эластическую отдачу. Поэтому форсированный экспираторный поток (ФЭП) между 25 % и 75 % ФЖЕЛ снижен и в отсутствие обструкции воздухоносных путей. Из-за снижения объема легких абсолютная объемная скорость воздушного потока и ПОС также уменьшены. Но объемные скорости экспираторного потока увеличены по сравнению с объемными скоростями потока у здорового человека при том же объеме легких.

Гиповентиляционные расстройства дыхания часто возникают вследствие нарушения функционирования дыхательного центра, механизмов регуляции дыхания.

Регуляция дыхания осуществляется дыхательным центром, расположенным в ретикулярной формации продолговатого мозга, Варолиевом мосту. Деятельность дыхательного центра регулируется вышележащими отделами мозга. Большое влияние на деятельность дыхательного центра оказывает кора головного мозга, что проявляется в произвольной регуляции дыхательных движений, возможности которых ограничены. К дыхательному центру поступают импуль-

сы от центральных и периферических хеморецепторов, барорецепторов, рецепторов легких (растяжения, ирритантных, юстакапиллярных), рецепторов носовой полости, верхних дыхательных путей, суставов, мышц, болевых и температурных рецепторов.

Центральные хеморецепторы реагируют на изменение химического состава омывающей их крови, а именно, на изменение  $\text{PaCO}_2$ , и участвуют в постоянном контроле адекватной вентиляции. Повышение  $\text{PaCO}_2$  сопровождается стимуляцией дыхательного центра и увеличением уровня вентиляции. Периферические хеморецепторы играют большую роль в увеличении вентиляции при артериальной гипоксемии.

Раздражение барорецепторов дуги аорты и каротидного синуса при повышении АД может привести к рефлекторной гиповентиляции, брадипноэ, вплоть до апноэ (остановке дыхания); при снижении артериального давления — к гипервентиляции. Каротидные тельца реагируют на изменения рН артериальной крови вне зависимости от того, в результате каких (дыхательных или метаболических) процессов изменился рН.

Человек в покое дышит без каких-либо видимых усилий, чаще всего не замечая этого процесса. Такое состояние называется дыхательным комфортом, а дыхание — **эупноэ**, с частотой дыхательных движений от 12 до 20 в минуту. При патологии под влиянием рефлекторных, гуморальных или других воздействий на дыхательный центр может изменяться ритм дыхания, его глубина и частота. Эти изменения могут быть проявлением как компенсаторных реакций организма, направленных на поддержание постоянства газового состава крови, так и проявлением нарушений нормальной регуляции дыхания, ведущих к развитию недостаточности дыхания.

Гиповентиляционные расстройства вследствие нарушения деятельности дыхательного центра сопровождаются грубыми нарушениями ритмогенеза, формированием патологических типов дыхания, развитием апноэ.

Выделяют несколько форм нарушения деятельности дыхательного центра в зависимости от расстройства афферентации.

1. Дефицит возбуждающих афферентных влияний на дыхательный центр (при незрелости хеморецепторов у недоношенных новорожденных; при отравлениях наркотическими средствами или этанолом, синдром Пиквика).

2. Избыток тормозных афферентных влияний на дыхательный центр (например, при сильных болевых ощущениях, сопровождающих акт дыхания, что отмечается при плевритах, травмах грудной клетки).

3. Непосредственное повреждение дыхательного центра при поражении мозга — травматическом, метаболическом, циркуляторном (атеросклероз сосудов мозга, васкулиты), токсическом, нейроинфекционном, воспалительном; при опухолях и отеке мозга; передозировке наркотических веществ, седативных препаратов и др.

4. Дезинтеграция автоматической и произвольной регуляции дыхания (при формировании мощных потоков афферентной импульсации: болевой, психогенной, хеморецепторной, барорецепторной, хаотической афферентации).



### **Проявления гиповентиляции**

*Изменения нервной системы при гиповентиляции.* Гипоксемия и гиперкапния обуславливают развитие ацидоза в ткани мозга из-за накопления недоокисленных продуктов обмена. Ацидоз вызывает расширение сосудов мозга, увеличение кровотока, возрастание внутричерепного давления (что становится причиной появления головной боли), повышение проницаемости сосудов мозга и развитие отека интерстиция. В результате этого снижается диффузия кислорода из крови в ткань мозга, что усугубляет гипоксию мозга. Активируется гликолиз, возрастает образование лактата, что еще больше усугубляет ацидоз и увеличивает интенсивность протекания плазмы в интерстиций — замыкается порочный круг. Таким образом, при гиповентиляции имеется опасность поражения церебральных сосудов и развития отека мозга. Гипоксия нервной системы проявляется нарушением мышления и координации движений, повышенной утомляемостью, сонливостью, апатией, нарушением внимания, замедленной реакцией и снижением трудоспособности.

*Изменения системы кровообращения.* При гиповентиляции возможно формирование легочной артериальной гипертензии, так как срабатывает *рефлекс Эйлера–Лильестранда*, и развитие отека легкого. Легочная гипертензия увеличивает нагрузку на правый желудочек сердца, что может привести к правожелудочковой недостаточности кровообращения. При гипоксии компенсаторно развивается эритроцитоз, возрастает вязкость крови, что увеличивает нагрузку на сердце и может привести к еще более выраженной сердечной недостаточности.

*Изменения со стороны системы дыхания.* Возможно развитие отека легкого, легочной гипертензии. Кроме этого ацидоз и повышенное образование БАВ вызывают бронхоспазм, снижение выработки сурфактанта, увеличение секреции слизи (гиперкриния), снижение мукоцилиарного очищения, усталости дыхательной мускулатуры — все это приводит к еще более выраженной гиповентиляции, и замыкается порочный круг в патогенезе дыхательной недостаточности. О декомпенсации свидетельствуют брадипноэ, патологические типы дыхания и появление терминального дыхания (в частности, дыхания Куссмауля).

Следует отметить, что четкой границы между обструктивными и рестриктивными нарушениями нет, изолированные нарушения встречаются в практике редко, чаще всего они встречаются в виде так называемого *смешанного типа* нарушений вентиляции легких (с преобладанием обструктивного либо рестриктивного типа).

**Альвеолярная гипервентиляция** — это превышение объема альвеолярной вентиляции за единицу времени в сравнении с необходимой организму в данных условиях.

Выделяют:

– *пассивную гипервентиляцию* — при установке неадекватного режима искусственной вентиляции легких, что в редких случаях возможно при отсутствии должного контроля за газовым составом крови со стороны медицинского персонала во время операции или в послеоперационном периоде;

– *психогенную* — при стрессе, психических заболеваниях, истерии;

– *церебральную* — при органических повреждениях мозга и непосредственном повреждении дыхательного центра (кровоизлияния, ишемия, опухоли, травмы);

– *рефлексогенную* — в результате избытка возбуждающих афферентных влияний на дыхательный центр (при накоплении в организме больших количеств кислых метаболитов — при уремии, сахарном диабете; при передозировке некоторых лекарств), при лихорадке, боли.

*Альвеолярная гипервентиляция* проявляется:

– увеличением МОД, в результате чего происходит избыточное выведение из организма углекислого газа: развивается гипокапния (снижение  $p\text{aCO}_2$ ) и газовый (респираторный) алкалоз. Может отмечаться некоторое увеличение напряжения  $\text{O}_2$  в крови, оттекающей от легких;

– смещением кривой диссоциации оксигемоглобина влево в результате развития газового алкалоза, (увеличение сродства гемоглобина к кислороду, снижение диссоциации оксигемоглобина в тканях), что может привести к снижению потребления кислорода тканями;

– развитием гипокальциемии (снижается общее содержания в крови ионизированного кальция), связанной с компенсацией развивающегося газового алкалоза.

Альвеолярная гипервентиляция сопровождается развитием частого, глубокого дыхания — гиперпноэ. При этом понижается парциальное давление  $\text{CO}_2$  в альвеолярном воздухе, в избыточном количестве  $\text{CO}_2$  выделяется в кровь легочных капилляров, что приводит к снижению напряжения  $\text{CO}_2$  в артериальной крови — развивается гипокапния. Гипокапния снижает возбудимость дыхательного центра и в тяжелых случаях может привести к параличу дыхания. В результате гипокапнии происходит спазм мозговых сосудов, снижается поступление кислорода в ткани мозга (отмечаются головокружение, обмороки, снижение внимания, ухудшение памяти, раздражительность, расстройство сна, кошмарные сновидения, ощущение угрозы, тревоги и др.). Вследствие гипокальциемии возникают парестезии, покалывание, онемение лица, пальцев рук, ног. Повышается нервно-мышечная возбудимость (наклонность к судорогам вплоть до тетании, может быть тетанус дыхательных мышц, ларингоспазм, судорожные подергивания мышц лица, рук, ног, тоническая судорога кисти — «рука акушера» (положительные симптомы Труссо и Хвостека). Отмечаются сердечно-сосудистые расстройства (тахикардия и другие аритмии из-за гипокальциемии и спазма коронарных сосудов вследствие гипокапнии, а также гипотонии). Развитие гипотонии обусловлено угнетением сосудодвигательного центра вследствие спазма мозговых сосудов и нарушений ритма сердца.

### **3.3. НАРУШЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ В ЛЕГКИХ**

Малый круг кровообращения, обеспечивая систему внешнего дыхания, участвует в поддержании необходимого организму легочного газообмена и имеет ряд физиологических особенностей, которые определяют характер патологических отклонений функции кровообращения в легких. Давление в легочных сосудах низкое по сравнению с большим кругом кровообращения. В легочной

артерии оно в среднем составляет 15 мм рт. ст. (систолическое — 25, диастолическое — 8 мм рт. ст.). Давление в левом предсердии достигает 5 мм рт. ст. Перфузия легких обеспечивается давлением, в среднем равным 10 мм рт. ст.

Нарушение перфузии в легких возникает главным образом при нарушении кровотока, осуществляемого через малый круг кровообращения (98–99 %), и частично (1–2 %) через большой круг кровообращения с участием бронхиальных сосудов.

Движущей силой легочного кровотока (перфузии легких) является градиент давления между правым желудочком и левым предсердием, а регулирующим механизмом — легочное сосудистое сопротивление. Поэтому *уменьшению перфузии легких* способствуют:

- снижение сократительной функции правого желудочка;
- недостаточность левых отделов сердца, когда снижение перфузии легких происходит на фоне застойных изменений в легочной ткани;
- некоторые врожденные и приобретенные пороки сердца (стеноз устья легочной артерии, стеноз правого атриовентрикулярного отверстия);
- сосудистая недостаточность (шок, коллапс);
- тромбоз или эмболия в системе легочной артерии.

Нарушения капиллярного кровотока в легких может возникать как при гиповолемии, так и при гиперволемии в малом круге кровообращения.

*Гиперволемия малого круга кровообращения* характеризуется поступлением повышенного объема крови в легочную артерию и развивается в результате патологического сброса крови слева направо (гиперкинетический тип легочной гипертензии) — при врожденных пороках сердца (открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой и межпредсердной перегородок). При этом оксигенация крови остается нормальной. При высокой легочной артериальной гипертензии сброс крови может быть в противоположном направлении. В таких случаях развивается гипоксемия.

### 3.3.1. ЛЕГОЧНАЯ ГИПО- И ГИПЕРТЕНЗИЯ

**Легочная гипертензия** — это повышение давления в сосудах малого круга кровообращения, что может быть обусловлено *повышением сопротивления* в сосудистом (АД более 20/8 мм рт. ст.) русле легких или значительным *увеличением объема легочного кровотока*. Увеличение МОК связано с гипоксической стимуляцией кровообращения и дыхания через аорто-каротидные рецепторы. При этом среднее давление в легочной артерии становится более 25 мм рт. ст. в покое и более 30 мм рт. ст. при физической нагрузке. Повышается вязкость крови (симптоматический эритроцитоз) и появляется склонность к гиперкоагуляции.

Выделяют три формы легочной гипертензии: *прекапиллярная, посткапиллярная и смешанная*.

*Прекапиллярная легочная гипертензия* характеризуется увеличением сопротивления в прекапиллярах и капиллярах и возникает:

- при спазме артериол под влиянием различных вазоконстрикторов — тромбоксана А<sub>2</sub>, КА, серотонина при стрессе, значительном эмоциональном на-

пряжении и снижении активности вазодилатирующих факторов (простациклин, оксид азота);

- эмболии и тромбозе легочных сосудов;
- сдавлении артериол опухолями средостения, увеличенными лимфоузлами;
- повышении внутриальвеолярного давления (например, при тяжелом приступе кашля).

Прекапиллярная легочная гипертензия может возникнуть вследствие включения рефлекса *Эйлера–Лильестранда* (*гипоксическая легочная вазоконстрикция*). Этот рефлекс имеет физиологическое назначение — коррекция кровотока в связи с изменяющейся вентиляцией легких. При хронической обструктивной болезни легких альвеолярная гиповентиляция охватывает основную массу альвеол. Следовательно, тонус артерий малого круга кровообращения, ограничивающих кровоток, повышается в основной массе структур респираторной зоны, что приводит к увеличению сопротивления и повышению давления в легочной артерии.

*Посткапиллярная легочная гипертензия* развивается при нарушении оттока крови из легочных венул и вен в левое предсердие. В этом случае возникают стойкие явления в легких, к которым могут привести:

- сдавление легочных вен опухолями, увеличенными лимфоузлами, спайками;
- левожелудочковая недостаточность (при митральном стенозе, гипертонической болезни, инфаркте миокарда и др.). При повышении давления в левом предсердии, в которое впадают легочные вены, включается рефлекс Китаева и возникает спазм прекапилляров малого круга кровообращения, что направлено на поддержание градиента давлений от легочной артерии к левому предсердию и восстановление кровотока. Однако рефлекс Китаева может стать патологическим и привести к развитию смешанной формы легочной гипертензии и усугублять нарушение перфузии легких.

*Смешанная легочная гипертензия* является результатом прогрессирования и осложнения прекапиллярной формы легочной гипертензии посткапиллярной формой и наоборот. Например, при митральном стенозе (посткапиллярная гипертензия) затрудняется отток крови в левое предсердие и происходит рефлекторный спазм легочных артериол (вариант прекапиллярной гипертензии).

Длительная перегрузка правого желудочка повышенным давлением приводит к снижению его сократимости, развивается правожелудочковая недостаточность и повышается давление в правом предсердии. Развиваются гипертрофия и недостаточность правых отделов сердца — так называемое *легочное сердце*. При легочной гипертензии развиваются рестриктивные нарушения внешнего дыхания, альвеолярный или интерстициальный отек легких, гипоксемия, устойчивая к ингаляции кислорода.

### **3.4. НАРУШЕНИЯ ВЕНТИЛЯЦИОННО-ПЕРФУЗИОННЫХ ОТНОШЕНИЙ**

Важнейшим условием, определяющим эффективность газообменной функции легких, является степень соответствия легочной вентиляции гемодинамике в малом круге кровообращения. Соотношение между вентиляцией и кровотоком

принято характеризовать с помощью вентиляционно-перфузионного показателя (ВПП). В норме он равен 0,8–1,0, что отражает адекватность минутного объема альвеолярной вентиляции минутному объему кровотока в легких (АВ — 4–5 л/МОК — 5 л).

Адекватность легочной вентиляции и перфузии легких в различных структурно-функциональных единицах легких обеспечивается внутрилегочными (местными) механизмами ауторегуляции вентиляционно-перфузионных отношений. К ним относятся вазо- и бронхомоторные реакции на изменение газового состава альвеолярного воздуха. В гиповентилируемых участках кровотоков уменьшается благодаря снижению в этих участках парциального напряжения  $O_2$  и нарастанию напряжения  $CO_2$ , что способствует спазму сосудов. А в участках со сниженным (по отношению к вентиляции) кровотоком развивается гипокапния, что способствует бронхоконстрикции и снижению вентиляции.

Снижение ВПП менее 0,8 обнаруживается при локальной альвеолярной гиповентиляции (расстройства обструктивного и рестриктивного типов). Минутный объем альвеолярной вентиляции снижается и не соответствует уровню перфузии, которая в таком случае становится бесполезной. В альвеолярном воздухе увеличивается парциальное давление  $CO_2$  и снижается парциальное давление  $O_2$ . Газовый состав артериальной крови характеризуется гипоксемией и гиперкапнией.

Увеличение ВПП (регионарное) более 1,0 отмечается при усиленном выведении организмом  $CO_2$ , при локальной закупорке, стенозе или спазме сосудов системы легочной артерии. Наблюдается частичное обесценивание альвеолярной вентиляции, излишнее выведение  $CO_2$ . В альвеолярном воздухе повышается парциальное давление  $O_2$  и снижается давление  $CO_2$ . В артериальной крови понижается парциальное напряжение  $CO_2$  (гипокапния).

Повышение ВПП отмечается при увеличении кровотока через внутрилегочные шунтовые (артерио-веноулярные) сосуды. Шунтирование может возникать и усиливаться при формировании альвеоловаскулярных и бронховаскулярных рефлексов.

### **3.5. НАРУШЕНИЯ ДИФФУЗИИ ГАЗОВ ЧЕРЕЗ АЛЬВЕОЛЯРНО-КАПИЛЛЯРНЫЕ МЕМБРАНЫ**

Переход  $O_2$  из альвеолярного воздуха в кровь легочных капилляров, а углекислого газа — в обратном направлении осуществляется путем диффузии по градиенту концентрации газов. Диффузия газов через альвеолярно-капиллярную мембрану происходит согласно закону Фика. По этому закону скорость переноса газа ( $V$ ) через мембрану (например, альвеолярно-капиллярную) прямо пропорциональна разнице парциальных давлений газа по обе стороны диффузионной мембраны ( $p_1-p_2$ ) и диффузионной способности легких (ДСЛ), которая, в свою очередь, зависит от растворимости газа и его молекулярной массы, площади диффузионной мембраны и ее толщины.

Показателем, характеризующим диффузию газов, является величина, обратная сопротивлению диффузии, называемая диффузионной способностью легких. Этот параметр показывает количество мл газа, проходящее через легочную

мембрану за 1 мин при трансмембранной разности парциальных давлений газа в 1 мм рт. ст. У здорового человека в покое ДСЛ  $O_2$  легких составляет 15–20 мл  $O_2$ /мин/мм рт. ст., ДСЛ  $CO_2$  в 20 раз выше, поэтому ограничения диффузии  $CO_2$  в легких практически не существует.

Диффузионная способность легких возрастает во время физической нагрузки, с увеличением объема легких, по мере взросления организма (до 20-летнего возраста), в положении лежа на спине. В условиях патологии снижение диффузионной способности легких может быть обусловлено нарушениями мембранного компонента (утолщение альвеоло-капиллярной мембраны, качественными изменениями слоев аэрогематической мембраны) и (или) капиллярного компонента (увеличение плазменной фракции крови).

Диффузионная способность легких снижается при заболеваниях, сопровождающихся поражением паренхимы легких, и характеризующихся рестриктивными расстройствами дыхания.

Снижение диффузионной способности легких имеет место:

- при диффузном фиброзирующем альвеолите (синдром Хаммана–Рича);
- «синдроме гиалиновых мембран» у новорожденных, обусловленном недостаточной выработкой сурфактанта;
- пневмокониозах (силикоз, асбестоз, бериллиоз);
- патологических процессах, приводящих к уменьшению поверхности газообмена (острые и хронические воспалительные процессы);
- токсических поражениях легких;
- развитию интерстициального отека;
- развитию интерстициального фиброза;
- склеротических изменениях паренхимы легких и стенок сосудов.

Нарушение ДСЛ сопровождается гипоксемией без гиперкапнии. Простейшим функциональным тестом для выявления этих нарушений ДСЛ является произвольная гипервентиляция. При этом имеющаяся у больного гипоксемия не устраняется, а, наоборот, усугубляется, что обусловлено несоответствием потребности в  $O_2$  активно работающими дыхательными мышцами и его обеспечением.

### **Нарушения ритма дыхательных движений**

К патологическим типам дыхания относят периодическое, терминальное и диссоциированное.

*Периодическим дыханием* называется такое нарушение ритма дыхания, при котором периоды дыхания чередуются с периодами апноэ. К нему относятся дыхание Чейна–Стокса, Биота и волнообразное (рис. 30).

При дыхании Чейна–Стокса паузы (апноэ — до 5–10 с) чередуются с дыхательными движениями, которые сначала нарастают по глубине, затем убывают. При дыхании Биота дыхательные движения, характеризующиеся нормальной амплитудой, внезапно прерываются так же, как и внезапно начинаются. В основе патогенеза периодического дыхания лежит понижение возбудимости дыхательного центра. Оно может возникать при органических поражениях головного мозга — травмах, инсультах, опухолях, воспалительных процессах, при ацидозе,

диабетической и уремической комах, при эндогенных и экзогенных интоксикациях. Возможен переход в терминальные типы дыхания. Иногда периодическое дыхание наблюдается у детей и людей старческого возраста во время сна. В этих случаях нормальное дыхание легко восстанавливается при пробуждении.

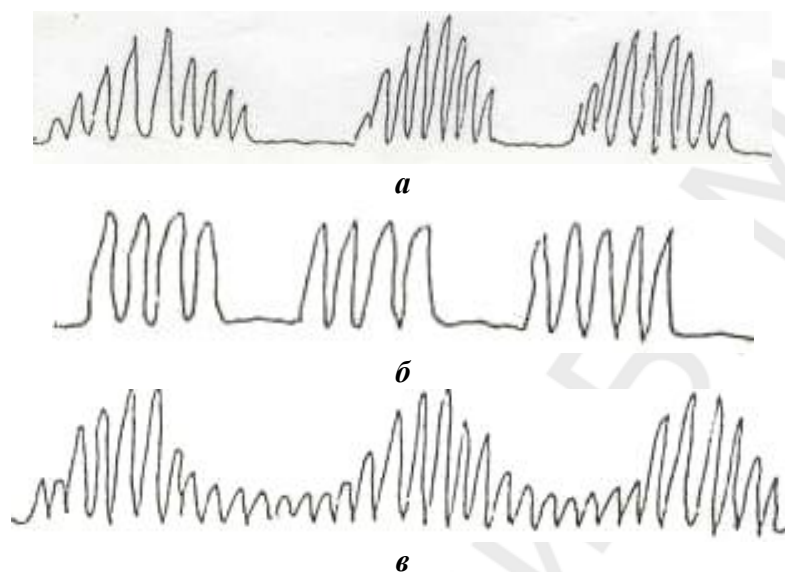


Рис. 30. Типы периодического дыхания:  
*a* — дыхание Чейна–Стокса; *б* — дыхание Биота; *в* — волнообразное дыхание

Патогенез дыхания Чейна–Стокса до конца не выяснен. Считается, что в основе патогенеза периодического дыхания лежит снижение возбудимости дыхательного центра (повышение порога возбудимости дыхательного центра). Предполагают, что на фоне пониженной возбудимости дыхательный центр не реагирует на нормальную концентрацию углекислого газа в крови. Для возбуждения дыхательного центра требуется большая его концентрация. Время накопления этого раздражителя до пороговой дозы определяет длительность паузы (апноэ). Дыхательные движения создают вентиляцию легких,  $\text{CO}_2$  вымывается из крови, и дыхательные движения вновь замирают.

Волнообразное дыхание характеризуется дыхательными движениями, постепенно нарастающими и убывающими по амплитуде. Вместо периода апноэ регистрируются незначительные дыхательные волны.

К терминальным типам дыхания относятся: дыхание Куссмауля (большое дыхание), апнейстическое дыхание и гаспинг-дыхание (рис. 31). Есть основания предполагать существование определенной последовательности фатального нарушения дыхания до его полной остановки: сначала возбуждение (дыхание Куссмауля), затем апнейзис, гаспинг-дыхание, паралич дыхательного центра. При успешных реанимационных мероприятиях возможно обратное развитие нарушений дыхания до его полного восстановления.

*Дыхание Куссмауля* — большое, шумное, глубокое дыхание («дыхание загнанного зверя»), предсмертное, преагональное или спинномозговое, свидетельствует об очень глубоком угнетении дыхательного центра, когда вышележащие отделы его полностью заторможены и дыхание осуществляется главным образом за счет еще сохранившейся активности спинномозговых отделов. Оно

развивается перед полной остановкой дыхания и характеризуется редкими дыхательными движениями с длинными паузами до нескольких минут, затяжной фазой вдоха и выдоха, с вовлечением в дыхание вспомогательных мышц (*musculi sternocleidomastoidei*). Вдох сопровождается открыванием рта, и больной как бы захватывает воздух.

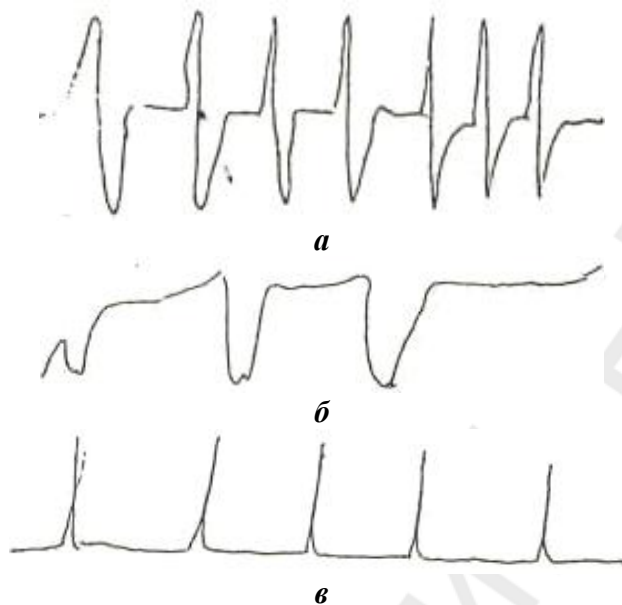


Рис. 31. Типы терминального дыхания:  
*а* — Куссмауля; *б* — апнейстическое дыхание; *в* — гаспинг-дыхание

Дыхание Куссмауля возникает в результате нарушения возбудимости дыхательного центра на фоне гипоксии мозга, ацидоза, токсических явлений и характерно для пациентов с нарушением сознания при диабетической, уремической комах, при отравлении метиловым спиртом. Глубокие шумные вдохи с участием основной и вспомогательной дыхательной мускулатуры сменяются активным форсированным шумным выдохом.

*Апнейстическое дыхание* характеризуется продолжительным усиленным вдохом и изредка прерывающимся коротким выдохом. Длительность вдохов многократно превышает продолжительность выдохов. Развивается при поражении пневмотаксического комплекса (передозировка барбитуратов, травмы головного мозга, инфаркт моста мозга). Такой вид дыхательных движений возникает в эксперименте после перерезки у животного обоих блуждающих нервов и ствола на границе между верхней и средней третью моста. После подобной перерезки устраняются тормозные влияния верхних отделов моста на нейроны, отвечающие за вдох.

*Гаспинг-дыхание* (от англ. gasp — ловить воздух ртом, задыхаться) возникает в самой терминальной фазе асфиксии (т. е. при глубокой гипоксии или гиперкапнии). Оно встречается у недоношенных детей и при многих патологических состояниях (отравлениях, травмах, кровоизлияниях и тромбозах ствола головного мозга). Это единичные, редкие, убывающие по силе вдохи с длительными (по 10–20 с) задержками дыхания на выдохе. В акте дыхания при гаспинге участвуют не только диафрагма и дыхательные мышцы грудной клетки, но и мускулатура шеи и рта. Источником импульсов при данном виде дыхательных



движений являются клетки каудальной части продолговатого мозга при прекращении функции вышележащих отделов мозга.

Различают еще *диссоциированное дыхание* — нарушение дыхания, при котором наблюдаются парадоксальные движения диафрагмы, асимметрии движения левой и правой половины грудной клетки. «Атаксическое» уродливое дыхание Грокко–Фругони характеризуется диссоциацией дыхательных движений диафрагмы и межреберных мышц. Это наблюдается при нарушениях мозгового кровообращения, опухолях мозга и других тяжелых расстройствах нервной регуляции дыхания.

### 3.6. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

*Недостаточность внешнего дыхания* — патологическое состояние, развивающееся вследствие нарушения внешнего дыхания, при котором не обеспечивается нормальный газовый состав артериальной крови или он достигается в результате включения компенсаторных механизмов, приводящих к ограничению резервных возможностей организма. Недостаточность внешнего дыхания достаточно часто обозначают термином «*дыхательная недостаточность*».

Недостаточность внешнего дыхания может возникнуть и у практически здоровых животных или человека при изменении газового состава вдыхаемого воздуха (содержание кислорода во вдыхаемом воздухе менее 16 %), при горной, высотной болезни.

Различают *острую, подострую и хроническую* недостаточность внешнего дыхания, которая определяется клинически *по скорости ее развития*.

*Острая недостаточность внешнего дыхания* (острая дыхательная недостаточность) развивается в течение минут, часов. Примером ее может быть развитие острой недостаточности внешнего дыхания при быстро развивающимся приступе бронхиальной астмы (минуты), острая пневмония (часы, сутки). При быстром развитии дыхательной недостаточности не успевают включиться компенсаторные механизмы со стороны других органов и систем организма (например, сердца, почек и др.). Наиболее характерный признак острой дыхательной недостаточности — нарушение кислотно-основного состояния, в частности респираторный ацидоз.

Острую недостаточность внешнего дыхания обычно называют *острой дыхательной недостаточностью* и по выраженности гипоксемии различают три степени ее тяжести:

– *компенсированную недостаточность*, при которой гипоксемия отсутствует, может быть нормальный газовый состав артериальной крови, но имеются функциональные критерии дыхательной недостаточности (различные варианты и степени обструктивных, рестриктивных и смешанных нарушений вентиляционной функции легких);

– *субкомпенсированную недостаточность*, когда имеет место гипоксемия (содержание  $\text{HbO}_2$  менее 93 %). Показатели вентиляции легких нормальны или снижены в различной степени, могут быть нарушения диффузионной способно-

сти легких или нарушение легочного кровотока (в зависимости от вида недостаточности внешнего дыхания);

– *декомпенсированную недостаточность*, когда определяется тяжелая гипоксемия (содержание  $\text{HbO}_2$  менее 75 %), а также наблюдается гиперкапния.

*Подострая недостаточность внешнего дыхания* развивается в течение суток, недели. Может быть рассмотрена на примере гидроторакса, накопления жидкости в плевральной полости.

*Хроническая недостаточность внешнего дыхания* развивается месяцы и годы, является следствием длительно протекающих патологических процессов в легких и наблюдается при хронической обструктивной эмфиземе легких, диссеминированных легочных фиброзах, при хронических бактериальных инфекциях (туберкулез, сарп), может развиваться и при неполном выздоровлении после острой дыхательной недостаточности. При хронической дыхательной недостаточности происходит активация компенсаторных механизмов, направленных на улучшение оксигенации тканей. Проявлением хронической дыхательной недостаточности является гипервентиляция, необходимая для обеспечения оксигенации крови и выведения углекислого газа. Для хронической дыхательной недостаточности также характерны цианоз, легочная гипертензия.

Патологически изменения при хронической недостаточности внешнего дыхания, как правило, необратимы, тогда как при острой и подострой недостаточности внешнего дыхания возможно полное восстановление нарушенных функций.

В зависимости от параметров газового состава крови, включения и эффективности компенсаторных механизмов системы внешнего дыхания выделяют 3 стадии *хронической недостаточности внешнего дыхания*.

*1 стадия (дыхательная недостаточность I)* — скрытая, компенсированная. Протекает без гипоксемии ( $\text{PaO}_2$  — 80–100 мм рт. ст.) и гиперкапнии ( $\text{PaCO}_2$  — 35–45 мм рт. ст.), оксигемоглобин ( $\text{HbO}_2$ ) в норме (93–98 %). Выявляется во время повышенной физической нагрузки. В покое показатели функций внешнего дыхания и газовый состав крови не изменены. Компенсаторные механизмы аппарата внешнего дыхания включаются во время физического напряжения. После дозированной физической нагрузки наблюдается гипервентиляция, жалобы на одышку и повышенную утомляемость, иногда выявляется цианоз. Эти симптомы исчезают после непродолжительного отдыха. После физического напряжения увеличивается МОД, поглощение  $\text{O}_2$ , уменьшается МВЛ, ФЖЕЛ, резерв дыхания. Вследствие включения компенсаторных механизмов газовый состав крови не изменяется.

*2 стадия (дыхательная недостаточность II)* — субкомпенсированная. Она характеризуется дальнейшим нарушением функции аппарата внешнего дыхания, умеренной гипоксемией ( $\text{PaO}_2$  — 75–85 %), нормакапнией,  $\text{HbO}$  в крови составляет 86–92 %. Компенсаторные механизмы аппарата внешнего дыхания и кровообращения включаются в покое. Дыхание в покое учащено (21–25/мин), МОД увеличен, МВЛ, ФЖЕЛ уменьшаются более чем на 40–50 %. У больных при ходьбе или выполнении небольших трудовых процессов появляется быстрая утомляемость и цианоз. После дозированной физической нагрузки отмечается замедленная нормализация функций внешнего дыхания и гемодинамики.

3 стадия (дыхательная недостаточность III) — декомпенсированная. Постоянная одышка и выраженный цианоз отмечаются в состоянии покоя. Компенсаторные механизмы не обеспечивают поддержание нормального газового состава крови и гемодинамики. У больных отмечаются гипоксемия ( $P_{aO_2}$  75 мм рт. ст.), гиперкапния ( $P_{aCO_2}$  75 мм рт. ст.), снижение насыщения гемоглобина кислородом (75 %), респираторный ацидоз. Дыхание поверхностное, в покое 30/мин и более. В биологических средах организма накапливаются недоокисленные продукты обмена. Все признаки соответствуют парциальной или глобальной дыхательной недостаточности.

По патогенезу выделяют следующие формы дыхательной недостаточности:

— *гипоксемическая (паренхиматозная)* — возникает на фоне тяжелой паренхиматозной патологии легких, (пневмония, отек легких) ведущая роль в развитии этой формы дыхательной недостаточности принадлежит нарушению перфузии легких и диффузии газов, поэтому в крови определяется гипоксемия;

— *гиперкапническая (вентиляционная)* — развивается при первичном уменьшении легочной вентиляции (гиповентиляции), нарушаются оксигенация крови (гипоксемия) и выделение углекислого газа (гиперкапния), при этом выраженность гиперкапнии пропорциональна степени альвеолярной гиповентиляции;

— *смешанная форма* — развивается чаще всего при обострении хронических неспецифических заболеваний легких с обструктивным синдромом, в крови регистрируются выраженные гиперкапния и гипоксемия.

Нарушение функции внешнего дыхания клинически выявляется симптомом одышки.

**Одышка, «диспноэ»** — тягостное, мучительное ощущение затруднения, недостаточности дыхания, вызывающее дискомфорт.

Ощущение одышки сопровождается чувством тревоги, страха и беспокойства, что придает ощущению одышки соответствующие оттенки. Природа одышки остается недостаточно изученной.

К одышке не следует относить учащение, углубление дыхания и изменения соотношений между продолжительностью фаз вдоха и выдоха.

При патологии самые различные нарушения дыхания (внешнего дыхания, транспорта газов и тканевого дыхания), ацидоз, функциональные и органические поражения ЦНС (наркоз, энцефалит, нарушения мозгового кровообращения), могут сопровождаться чувством одышки. При этом обычно включаются различные регуляторные процессы, направленные на коррекцию патологических нарушений. При нарушении включения того или иного регуляторного механизма происходит непрекращающаяся стимуляция дыхательного центра, в частности, центра вдоха, следствием чего является возникновение одышки. Одышка в любом случае развивается при чрезмерной или патологической активации бульбарного дыхательного центра афферентной импульсацией от различных рецепторных и иных структур организма. Дыхание при одышке, как правило, глубокое и частое. Источниками патологической стимуляции дыхательного центра могут быть:

— рецепторы спадания легких, реагирующие на уменьшение объема альвеол (при отеке легких различного генеза, ателектазе);

– имеющиеся в интерстициальной ткани легких рецепторы (юктакапиллярные J-рецепторы), которые реагируют на повышение содержания жидкости в интерстициальном периальвеолярном пространстве;

– рефлексы с дыхательных путей при различных обструктивных формах патологии легких (обструктивная эмфизема);

– рефлекторная афферентация с дыхательных мышц при их чрезмерном растяжении и усилении дыхания при обструктивных и рестриктивных нарушениях в легких;

– изменения газового состава артериальной крови (падение парциального давления кислорода, повышение парциального давления углекислого газа, снижение рН крови);

– рефлекторная афферентация, поступающая с барорецепторов аорты и сонной артерии.

В зависимости от того, затруднение какой фазы дыхательного цикла испытывает человек, выделяют: инспираторную, экспираторную и смешанную одышку. Инспираторная одышка наблюдается в начальной фазе асфиксии, при общем возбуждении ЦНС, при физической нагрузке, у пациентов с недостаточностью кровообращения, при пневмотораксе. Экспираторная одышка возникает при бронхиальной астме, эмфиземе, когда при выдохе увеличивается сопротивление потоку воздуха в нижних дыхательных путях. По продолжительности одышки отмечают постоянную и приступообразную. Постоянную одышку обычно разделяют по степени выраженности: 1) при привычной физической нагрузке; 2) при незначительной физической нагрузке (ходьба по ровному месту); 3) в покое.

### 3.7. РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ

**Респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ)** — пример острой дыхательной недостаточности — полиэтиологическое состояние, характеризующееся острым началом, выраженной гипоксемией (не устранимой оксигенотерапией), интерстициальным отеком и диффузной инфильтрацией легких. РДСВ может осложнять любое критическое состояние, вызывая тяжелейшую острую дыхательную недостаточность. Несмотря на прогресс в диагностике и лечении данного синдрома, летальность составляет 50 %, по некоторым данным — 90 %.

Основными этиологическими факторами РДСВ являются: шоковые состояния, множественные травмы (включая ожоговые), ДВС-синдром, сепсис, аспирация желудочного содержимого, воды при утоплении, вдыхание токсических газов (включая чистый кислород), отек, инфекции легких, острые заболевания и повреждения легких (тотальная пневмония, контузии), атипичная пневмония, острый панкреатит, перитонит, инфаркт миокарда и др. Многообразие этиологических факторов РДСВ отражается во множестве синонимов: синдром шокового легкого, синдром влажных легких, травматическое легкое, синдром легочных нарушений у взрослых, синдром перфузионного легкого и др.

*Основным звеном патогенеза РДСВ* является повреждение альвеолокапиллярной мембраны этиологическими факторами (например, токсическими газами) и большим количеством БАВ. К последним относятся агрессивные ве-

щества, выделяющиеся в легких в ходе выполнения ими недыхательных функций, при деструкции задержанных легкими жировых микроэмболов, тромбов из фибрина, агрегатов тромбоцитов и др. клеток, поступивших в легкие в большом количестве из различных органов при их повреждении (например, при панкреатите). К БАВ, секретлируемым различными клеточными элементами легких и нейтрофилами при РДСВ, относятся: ферменты (эластаза, коллагеназа и др.), свободные радикалы, эйкозаноиды, хемотаксические факторы, компоненты системы комплемента, кинины, продукты деградации фибрина и др. В результате действия этих веществ отмечаются: бронхоспазм, спазм легочных сосудов, повышение проницаемости и увеличение внесосудистого объема воды в легких, т.е. возникновение отека легкого, усиление тромбообразования.

Из-за действия БАВ отмечаются утолщение и повышение проницаемости альвеоло-капиллярной мембраны и *нарушение диффузии газов*. Развивается отек легкого. Формирование отека усиливается снижением образования сурфактанта, обладающего противоотечным действием. Внутрь альвеол попадают белки, которые образуют гиалиновые мембраны, выстилающие изнутри альвеолярную поверхность. В результате снижается диффузия кислорода и развивается гипоксемия. Гипоксемия является исходом всех направлений развития дистресс-синдрома.

*Развивается гиповентиляция*, так как имеют место обструктивные расстройства (бронхоспазм) и увеличивается сопротивление движению воздуха по дыхательным путям; возникают рестриктивные расстройства (растяжимость легких снижается, они становятся жесткими в связи с образованием гиалиновых мембран и снижением образования сурфактанта вследствие ишемии легочной ткани, образуются микроателектазы). Развитие гиповентиляции обеспечивает гипоксемию альвеолярной крови.

*Нарушается перфузия легких*, так как под влиянием медиаторов развивается спазм легочных сосудов, легочная артериальная гипертензия, увеличивается тромбообразование, отмечается внутрилегочное шунтирование крови. На конечных этапах развития РДСВ формируется правожелудочковая, а затем и левожелудочковая недостаточность.

Оксигенотерапия при РДСВ неэффективна из-за шунтирования крови, гиалиновых мембран, недостатка продукции сурфактанта, отека легкого.

С гиперкапнией, тяжелой гипоксемией, дыхательным и метаболическим ацидозом протекает **дистресс-синдром новорожденных**, который относят к диффузионному виду нарушения внешнего дыхания. В его патогенезе имеет большое значение анатомическая и функциональная незрелость легких, заключающаяся в том, что к моменту рождения в легких в недостаточной мере вырабатывается сурфактант. В связи с этим при первом вдохе раскрываются не все отделы легких, возникают участки ателектаза. В них повышена проницаемость сосудов, которая способствует развитию кровоизлияний. Гиалиноподобное вещество на внутренней поверхности альвеол и альвеолярных ходов способствует нарушению диффузии газов. Прогноз тяжелый, зависит от степени и протяженности патологических изменений в легких.

*Удушение* (асфиксия) — угрожающее жизни патологическое состояние, вызванное остро или подостро возникающей недостаточностью кислорода в крови и накоплением углекислоты в организме, сопровождающееся тяжелыми расстройствами нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем.

Асфиксия развивается вследствие:

- механического затруднения прохождения воздуха по крупным дыхательным путям (гортань, трахея);
- резкого снижения содержания кислорода во вдыхаемом воздухе (горная болезнь);
- поражения нервной системы и паралича дыхательной мускулатуры.

*Механическая асфиксия* возникает при препятствии наступлению воздуха в дыхательные пути при отеке гортани, спазме голосовой щели, западении языка, при утоплении, при преждевременном появлении дыхательных движений у плода и поступлении околоплодной жидкости в дыхательные пути, сдавлении извне — травматическая асфиксия.

*Различают четыре фазы механической асфиксии.*

**1 фаза** характеризуется активированием деятельности дыхательного центра. Усиливается и удлиняется вдох (фаза инспираторной одышки), развивается общее возбуждение, повышается симпатический тонус (расширяются зрачки, возникает тахикардия, повышается АД), появляются судороги. Усиление дыхательных движений вызывается рефлекторно. При напряжении дыхательных мышц возбуждаются расположенные в них проприорецепторы. Импульсы от рецепторов поступают в дыхательный центр и активируют его. Понижение парциального давления кислорода и повышение парциального давления углекислого газа в крови при асфиксии дополнительно активируют как инспираторный, так и экспираторный отделы дыхательного центра гипервентиляцию, что приводит к развитию гипервентиляции и гиперкапнии. К повышению парциального давления углекислого газа приводят также и судороги. Иногда 1-я стадия отсутствует (при повешении, утоплении).

**2 фаза** характеризуется урежением дыхания и усиленными движениями на выдохе (фаза экспираторной одышки), начинает преобладать парасимпатический тонус (сужаются зрачки, снижается АД, возникает брадикардия). При большом изменении газового состава артериальной крови наступает торможение дыхательного центра и центра регуляции кровообращения. Торможение экспираторного отдела дыхательного центра происходит позднее, так как при гипоксемии и гиперкапнии его возбуждение длится дольше.

**3 фаза** (предтерминальная) характеризуется прекращением дыхательных движений, потерей сознания, падением АД. Угасают рефлексы. Остановка дыхательных движений объясняется угнетением дыхательного центра.

**4-я фаза** (терминальная) характеризуется глубокими вздохами типа гаспинг-дыхания. Развиваются судороги, непроизвольное мочеиспускание и дефекация, понижение АД и венозного давления. Смерть наступает от паралича бульбарно-

го отдела дыхательного центра. Сердце продолжает сокращаться после остановки дыхания 5–15 мин, в это время еще возможна реанимация животного.

У перенесенных асфиксию развивается пневмония, отек легких, парез голо-  
совых связок, ретроградная амнезия.

### 3.8. НАРУШЕНИЯ НЕДЫХАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ЛЕГКИХ

Помимо газообмена система внешнего дыхания у человека участвуют в выполнении ряда других недыхательных функций: речевой, гемодинамической, метаболической, защитной.

*Защитная функция дыхательной системы.* В легкие из окружающей среды поступает воздух, содержащий различные примеси в виде неорганических и органических частиц животного и растительного происхождения, газообразных веществ и аэрозолей, а также инфекционных агентов: вирусов, бактерий и др. При прохождении вдыхаемого воздуха по воздухоносным путям осуществляется его очищение от посторонних примесей с помощью следующих механизмов: 1) механическая очистка воздуха (фильтрация воздуха в полости носа, осаждение на слизистой оболочке дыхательных путей и мукоцилиарный транспорт мерцательным эпителием ингалированных частиц (их удаление восходящим потоком слизи, чихание и кашель); 2) действие клеточных (фагоцитоз) и гуморальных (лизоцим, интерферон, лактоферрин, иммуноглобулины) факторов неспецифической защиты. В результате воздух освобождается от посторонних примесей и поступает в респираторный отдел очищенным от пылевых частиц и микроорганизмов, что поддерживает стерильность альвеолярного пространства. При вступлении атмосферного воздуха в дыхательные пути, он вступает в контакт с жидкостями, покрывающими дыхательные поверхности, и еще до проникновения в альвеолы полностью увлажняется. Экскреторная функция легких проявляется в выведении ряда летучих метаболитов (ацетона, аммиака и др.) или экзогенных веществ (алкоголь, бензол и др.), что имеет значение при интоксикациях.

*Метаболизм БАВ в легких.* Легкие являются единственным органом в организме, куда поступает весь минутный объем крови. Это обеспечивает им роль своеобразного фильтра, который определяет состав БАВ в крови артериального русла. Легкие осуществляют метаболический контроль за местной и системной гемодинамикой путем синтеза, депонирования, активации и разрушения различных БАВ, оказывающих прямое и опосредованное влияние на тонус гладкой мускулатуры сосудистой стенки. Важная роль в трансформации БАВ принадлежит эндотелию легочных капилляров, обладающему поглотительным и ферментным механизмами. Первый механизм обеспечивает поступление биологической субстанции в клетку, где эта субстанция депонируется, а затем подвергается инактивации ферментами. Второй механизм обеспечивает деградацию БАВ без стадии депонирования путем контакта их с фиксированными на поверхности эндотелия ферментами. Легкие имеют полный набор ферментных систем детоксикации, обеспечивающих процессы окисления, восстановления, метилирования,

ацетилирования и др. Наиболее важной является смешанная оксидантная система, состоящая из цитохромов, НАДФ\*Н и флавопротеина.

Поглощению и ферментной трансформации в легких подвергаются такие вещества, как серотонин, ацетилхолин и в меньшей степени — норадреналин.

Легкие обладают самой мощной ферментной системой, разрушающей брадикинин. Известно, что 80 % брадикинина, введенного в легочный кровоток, инактивируются при однократном прохождении крови через легкие без предварительного поглощения. В легких человека инактивируются 90–95 % ПГ группы E и F. В мелких углублениях (кавеолах) на внутренней поверхности легочных капилляров локализуется большое количество ангиотензин-конвертирующего фермента, который катализирует процесс превращения ангиотензина I в ангиотензин II. В эндотелии легочных сосудов сосредоточены ферменты, которые осуществляют синтез тромбосана В<sub>2</sub> и ПГ. Легкие также играют важную роль в регуляции агрегатного состояния крови благодаря своей способности синтезировать факторы свертывающей и противосвертывающей систем (тромбопластин, факторы VII, VIII, гепарин и др.). Легкие являются основным источником тромбопластина, который сосредоточен в эндотелии капилляров. В зависимости от концентрации тромбопластина в крови они увеличивают или уменьшают его выработку.

Легкие выполняют важные метаболические функции, участвуя в обмене веществ. Легкие обеспечивают как синтез, так и деструкцию белков и липидов с помощью протеолитических и липолитических ферментов. Так как структурная основа легких образована коллагеном и эластином, то нарушение их синтеза или усиленный распад этих белков может лежать в основе развития эмфиземы или пневмосклероза. Здесь же подвергаются разрушению содержащиеся в крови агрегаты клеток, капель жира, тромбоэмболы и бактерии.

Метаболическая функция легких тесно связана с активностью лейкоцитов и тромбоцитов, которых за 1 мин через легкие проходит около 70 млрд. В сосудах легких обнаружены catch trap (ловушки) для полиморфно-ядерных лейкоцитов. При секвестрации лейкоцитов происходит увеличение концентрации БАВ и лизосомальных ферментов в оттекающей от легких крови.

Необходимо отметить, что легкие являются резервуаром крови благодаря выраженной способности малого круга кровообращения изменять свой объем даже при незначительном изменении давления в них.

Легкие также имеют значение в терморегуляции и поддержании водного баланса, поскольку с выдыхаемым воздухом удаляется из организма вода, а с её испарением с верхних дыхательных путей идет и усиление теплоотдачи.

Нарушение этих значимых для организма нереспираторных функций легких может быть причиной развития в нем самых разнообразных патологических процессов.

### **3.9. ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ПАТОЛОГИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ**

Профилактика патологии легких включает проведение следующих мероприятий:



– предотвращение или ограничение действия на систему внешнего дыхания патогенных факторов (физических — преимущественно токсических, а также биологических — вирусов и бактерий);

– санация очагов инфекции в организме и прежде всего в бронхолегочном аппарате;

– предупреждение влияния на организм неблагоприятных условий (внешних и внутренних);

– использование методов, способов и средств, повышающих резистентность и адаптационные возможности организма в целом, так и системы внешнего дыхания к действию различных патологических процессов и неблагоприятных условий среды (закаливание, ведение здорового образа жизни, прием витаминов с микроэлементами, адаптогенов и т. д.).

Лечение заболеваний и синдромов системы внешнего дыхания базируется на этиотропном, патогенетическом, саногенетическом и симптоматическом принципах.

*Этиотропная терапия* направлена на устранение или ограничения действия этиологического фактора и неблагоприятных внешних и внутренних условий. Для этого используют различные мероприятия, способы и средства, направленные:

– на удаление из дыхательных путей инородных тел, гноя, избыточное образовавшихся слизи и мокроты, устранение причин, сдавливающих легкие и дыхательные пути;

– уничтожение микроорганизмов или ослабление их действия (путем использования антибиотиков, сульфаниламидов, вакцин, сывороток и других фармакологических средств).

*Патогенетическая терапия* направлена на ликвидацию или ослабление звеньев патогенеза и разрыв имеющихся порочных кругов. С целью устранения наиболее частых обструктивных и смешанных видов гиповентиляции используют немедикаментозные и медикаментозные мероприятия (заместительная, стимулирующая и корригирующая терапия), способы и средства, нормализующие нарушенные в легких процессы вентиляции, диффузии и перфузии. Эта терапия особенно целесообразна, когда неизвестна или сомнительна причина имеющихся в системе внешнего дыхания нарушений.

*Саногенетическая терапия* предназначена для активизации нарушенных метаболических и физиологических процессов в легких, стимуляции других исполнительных (особенно кровообращения, выделения и детоксикации) и регуляторных (особенно нервной, эндокринной и иммунной) систем.

*Симптоматическая терапия* направлена на устранение отдельных симптомов не только легочного, но и сопутствующих заболеваний. Это способствует облегчению страданий больного, улучшению его общего состояния.

## РАЗДЕЛ 4

# ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Нарушения пищеварения — одни из самых распространённых, часто принимают хронический характер, проявления которых могут серьезно влиять на качество жизни, вынуждая к обременительным диетам, понижая работоспособность, приспособляемость, резистентность, снижают продолжительность жизни, либо приводят к гибели организма.

Патология системы пищеварения вызывается различными причинами, имеет разнообразные проявления, механизмы развития и исходы, что связано со сложностью организации этой жизненно важной системы, которая обеспечивает организм необходимыми энергетическими и пластическими веществами в соответствии с его потребностями. Практически не существует изолированного поражения какого-либо одного отдела системы пищеварения. Нарушение одной из функций пищеварения непременно ведёт за собой расстройство других: например, расстройство секреторной деятельности желудка вызывает изменение его двигательной, эвакуаторной и экскреторной способности. Более того, расстройство деятельности какого-либо отдела пищеварительной системы ведет к нарушению функции других ее отделов.

Система пищеварения находится во взаимосвязи с другими физиологическими системами, поэтому патология системы пищеварения может быть обусловлена заболеванием органов любой другой из физиологических систем. Расстройства как центральной, так и периферической нервной системы, развитие невротозов также является частой причиной разнообразных расстройств пищеварения.

Состояние ЖКТ, при котором не обеспечивается достаточное усвоение поступающей в организм пищи, получило название *недостаточность пищеварения*. Данное состояние развивается при нарушении работы всего ЖКТ либо его отделов.

### 4.1. ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ РАССТРОЙСТВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Причины, вызывающие нарушения пищеварения, отличаются многообразием как по характеру, так и по происхождению. Выделяют несколько групп причин нарушения пищеварения. Все факторы разделяют на эндогенные и экзогенные. К факторам экзогенной природы относятся:

– *факторы нарушения питания*: прием недоброкачественной, грубой, плохо механически обработанной, слишком горячей либо слишком холодной пищи, нерегулярное, количественно и качественно несбалансированное питание, питание всухомятку и др.;

– *инфицирование организма* патогенными микроорганизмами, *инвазирование* гельминтами, *пищевая токсикоинфекция* (возбудители брюшного тифа, паратифа, дизентерии, холеры и т. д.);

– *физические, химические и психогенные факторы*: температура, ионизирующее излучение, механическая травма, отравление спиртами, воздействие кислот, щелочей, лекарственных препаратов, эмоциональное состояние.

К факторам эндогенной природы относят:

- врожденные аномалии различных отделов ЖКТ (атрезии, стенозы, гипоплазии пищеварительных органов);
- врожденные и приобретенные ферментопатии;
- заболевания других органов и систем организма, при которых система пищеварения частично берет на себя задачи компенсации недостающих функций (патология почек и печени);
- заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной системы с развитием гипоксии и нарушением кровоснабжения слизистой оболочки желудка и кишечника;
- расстройства нервной регуляции деятельности пищеварительной системы: дисфункция местной нервной регуляции, нарушение функций центральной или вегетативной нервной системы;
- расстройство синтеза либо дисбаланс желудочно-кишечных пептидов и аминов: гастрин, гистамина, серотонина, ВИП, мотилина и др.;
- злокачественные и доброкачественные опухоли ЖКТ;
- аутоиммунная патология.

Возникновение и характер проявления патологии пищеварения находятся в известной зависимости от *возраста, пола, типа ВНД, метеорологических условий, климата.*

У детей и в пожилом возрасте патология пищеварения наблюдается значительно чаще. У детей это объясняется несовершенством адаптации в периоде становления физиологических систем, а у пожилых — ослаблением регуляторных механизмов и снижением адаптации к меняющимся условиям среды. В патологии системы пищеварения определенное значение имеет пол: рак сигмовидной кишки и заболевания желчных путей наблюдаются чаще у женщин, а язва желудка — у мужчин.

Патогенное действие этиологических факторов на пищеварительную систему может реализовываться через непосредственное влияние патогенных факторов на те или иные отделы пищеварительного тракта или опосредованно — через изменение процессов регуляторных (нервной, эндокринной, гуморальной, иммунной, наследственной), так и исполнительных (кровообращения, дыхания, выделения, обезвреживания др.) систем.

*Нарушения пищеварения предполагают расстройства следующих взаимосвязанных процессов:*

- поступления пищи и воды в организм (недостаточное или избыточное поступление, расстройства питьевого и пищевого поведения);
- формирования первичного пищевого комка (нарушения процессов жевания, саливации, смачивания измельченной пищи в полости рта);
- глотания и продвижения пищевых масс по пищеварительному тракту;
- переваривания (гидролиз, расщепление) пищевых масс ферментами полостного и мембранного пищеварения;

– всасывания образующихся ди- и мономеров из просвета кишечника в кровь и лимфу (синдром мальабсорбции (от лат. *males* — плохой и *absorption* — поглощение) и мальдигесии);

– ассимиляции (усвоения, уподобления) — синтеза видоспецифических полимеров из мономеров;

– экскреции в просвет ЖКТ различного рода веществ с целью их дальнейшей диссимиляции, инактивации и выведения из организма;

– регуляции взаимосвязанной, согласованной и преемственной деятельности различных фаз процесса пищеварения, осуществляемых во всех отделах ЖКТ.

**Расстройства пищеварения** классифицируют:

– по *этиологии*: *экзогенного* происхождения (изменение состава, объема пищи, недоброкачественность) и *эндогенного*;

– *преимущественной локализации процесса в пищеварительном тракте*: патология полости рта, желудка, различных отделов кишечника, пищеварительных желез и др.;

– *направленности нарушений* тех или иных функций системы пищеварения (гипо- и гиперфункция, дисфункция);

– *преимущественному нарушению вида пищеварения* (внутриполостного, мембранного, полостно-пристеночного);

– *клиническому течению* (острый или хронический процесс);

– *морфологическим проявлениям* патологии пищеварительного тракта (а-, гипо-, гипертрофическая, а-, гипо-, гиперпластическая, дегенеративная, воспалительная);

– *сохранению или нарушению основных функций пищеварения* (секреции, моторики, всасывания, эвакуации, экскреции и инкреции).

Наиболее часто нарушения пищеварения обусловлены расстройствами аппетита, вкуса, а также секреторной, переваривающей и моторной функции тех или иных отделов этой жизненно важной системы.

## 4.2. НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ В ПОЛОСТИ РТА

Пищеварение — главный компонент функциональной системы, поддерживающей постоянный уровень питательных веществ в организме. Составной частью этой функциональной системы является пищеварение в полости рта.

Расстройство пищеварения в полости рта в результате расстройства механической обработки пищи, распознавания вкусовых качеств пищи, слюноотделения, формирования пищевого комка, первичного гидролиза углеводов под действием амилазы и мальтазы слюны.

**Нарушения аппетита** встречаются при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, расстройстве обмена веществ, инфекционных болезнях, нарушениях психики, но могут быть результатом нерационального режима приёма пищи.

Выделяют следующие виды нарушений аппетита: снижение или отсутствие аппетита (гипо- или анорексия), повышение аппетита (гиперрекция, булимия), извращение аппетита (парарексия).

В зависимости от причин выделяют следующие виды *гипо- и анорексии*:

- *диспептическая* — при заболеваниях органов желудочно-кишечного тракта с нарушением моторики;
- *интоксикационная* — при инфекциях, интоксикациях;
- *нейродинамическая* — при торможении центра голода в гипоталамусе другими доминирующими в данный момент центрами (например, болевым);
- *невротическая* — при неврозах, стрессах, депрессии;
- *психогенная* (нервная) анорексия — патологическое желание похудеть при навязчивом представлении об излишней полноте.

*Гипорексия* приводит к постепенному или быстро прогрессирующему угнетению метаболических процессов, похуданию или истощению организма, часто сочетается с запорами, аменореей, брадикардией, снижением температуры тела и гипотензией. Анорексия приводит к кахексии и летальному исходу.

*Гиперрекция, булимия* (повышение аппетита) развивается:

- при органических поражениях ЦНС и гипоталамуса с разрушением центра насыщения;
- эндокринных нарушениях (тиреотоксикоз, сахарный диабет I и II типа, гиперэстрогемия). Повышение аппетита при тиреотоксикозе и сахарном диабете I типа обуславливается лептиновым механизмом;
- резекции кардиального отдела желудка, при отсутствии растяжения которой отсутствует фаза сенсорного насыщения;
- невротической гиперрекции: абсолютный либо относительный дефицит серотонина, дофамина, норадреналина.

В результате она может приводить к ожирению, атеросклерозу, СД, нарушениям метаболизма, гомеостаза и снижению резистентности организма.

*Парарексия* (извращение аппетита) — желание поедать несъедобные предметы. Развивается в результате функциональных или органических нарушений высшей нервной деятельности, рецепторного и центрального звеньев вкусового анализатора (при шизофрении, эпилепсии, железодефицитной анемии — при сидеропеническом синдроме изменяется чувствительность сосочков языка), появляется пристрастие употреблять в пищу известку, мел, лед и др. *Избирательный аппетит* отмечается в связи с непереносимостью ингредиентов пищи. Например, при непереносимости лактозы, сахарозы ребёнок может отказаться от молочных продуктов, фруктов, сладостей. При нарушении функции печени и желчевыводящих путей наблюдается отвращение к жирной пище.

**Нарушение апробации поступающей в полость рта пищи** на вкусовые свойства, съедобность. Основными причинами являются: нарушения тактильной, температурной и вкусовой рецепции, а также качества механической и химической обработки пищи в полости рта. Ротовая полость является рефлексогенной зоной, обеспечивает начало регуляции функций пищеварительной системы. Этим обуславливается значимость патологии рецепции ротовой полости в расстройствах деятельности ЖКТ.

**Нарушения жевания.** Механическая обработка пищи осуществляется при помощи жевания.

*Жевание* — это процесс механического измельчения кусков пищи, в результате чего повышается общая площадь поверхности для последующей химической обработки пищи.

Наиболее частыми причинами нарушения жевания являются: патология твердых тканей зуба, адонтия, патология пародонта (пародонтит), воспалительные процессы в полости рта, нарушение функции височно-нижнечелюстного сустава (артриты, артрозы), контрактура жевательных мышц (парезы, параличи, спазм).

Нарушенное жевание отражается на аппетите — организм не получает сенсорного насыщения, для насыщения требуется большее количество пищи, повышается аппетит (чем медленнее мы пережевываем, тем больше насыщаемся). Плохая механическая обработка пищи отражается на формировании пищевого комка, его качестве, на секреторной и моторной функции нижележащих отделов ЖКТ, имеет место механическое повреждение слизистой оболочки нижележащих отделов ЖКТ грубой, необработанной пищей.

**Нарушения слюноотделения** представляют собой увеличение (гиперсаливация) либо уменьшение (гипосаливация) количества отделяемой слюны.

*Гиперсаливация* (от греч. hyper — сверх, salivation — слюноотделение) — повышение слюноотделения — в основном вызывается причинами центрального генеза: эпидемический энцефалит, нарушение мозгового кровообращения, болезнь Паркинсона. Также к гиперсаливации приводят причины периферического генеза: токсикоз беременности, отравление никотином, приём м-холиномиметиков (пилокарпин), уремия, невралгия тройничного нерва, стоматит, гингивит, манипуляции в полости рта. При тяжёлых интоксикациях со слюной усиленно выделяются продукты обмена веществ, например, при уремии — мочевины, аммонийные соли, мочевая кислота, при панкреатическом диабете — сахар. Негативными последствиями гиперсаливации являются: дегидратация организма при истечении слюны (иногда потери слюны могут составлять 8–14 литров), мацерация губ и окружающей кожи с возможным инфицированием. При заглатывании большого количества слюны происходит разбавление желудочного сока со снижением степени его кислотности, бактерицидных и переваривающих свойств. Ускоряется эвакуация химуса из желудка в 12-перстную кишку, развиваются процессы брожения и гниения, инфекционные поражения желудочно-кишечного тракта.

*Гипосаливация* (от греч. hypo — понижение, salivation — слюноотделение), гипосиалия, сиалопения — уменьшение образования слюны — вызывается следующими причинами: сиалоденит, закупорка выводящих протоков слюнных желез (сиалолитиаз), системные заболевания (коллагенозы, синдром Шегрена); дегидратация любой этиологии; психогенные нарушения (стресс, тревога, депрессия); действие лекарственных препаратов (седативные, анорексигенные, НПВС, м-холиноблокаторы, антигистаминные препараты; гипотензивные (клофелин, β-адреноблокаторы); диуретики и т. д.); терапевтическое ионизирующее облучение (общее и местное); старение; сниженное жевание. Уменьшение количества слюны приводит к развитию сухости слизистой оболочки полости рта (ксеростомии), утрате основных защитных свойств слюны, легкой травматизации, воспалительным изменениям слизистой полости рта, инфицированию, а также к развитию множественного кариеса из-за утраты минерализующих свойств слю-

ны. Недостаточное пропитывание пищевого комка ферментами слюны приводит к нарушению смачивания пищи, формирования пищевого комка и глотания.

### **Дисфагия**

*Дисфагия* (от греч. dys — затруднение, нарушение, phagen — глотать) — расстройство глотания (перехода пищевого комка из полости рта в полость желудка), наличие затруднений или дискомфорта при акте глотания. Боль, возникающая при глотании, получила наименование *одинофагии*. В норме акт глотания происходит без каких-либо неприятных ощущений.

Процесс глотания нарушается вследствие нарушения работы глотательных мышц, а именно вследствие спастического их сокращения при бешенстве, столбняке, истерии, при приобретенных или врожденных дефектах твердого и мягкого неба, при поражении дужек мягкого неба и миндалин (ангина, абсцесс).

Обычно дисфагия возникает в результате расстройств жевания, повреждения зубочелюстного аппарата, глотательных мышц, сужения просвета пищевода, а также нарушений либо афферентации (от окончаний тройничного, гортанного, и языкоглоточного нерва), либо деятельности центра глотания продолговатого мозга, находящегося под контролем среднего мозга и коры больших полушарий, либо эфферентации (по тройничному, языкоглоточному, подъязычному и блуждающему нервам).

Виды дисфагии:

– *орофарингеальная*: дисфагия, возникающая при первых глотательных движениях, сопровождается назальной регургитацией, аспирацией в гортань, возможен кашель, удушье;

– *эзофагеальная*: дисфагия, возникающая после нескольких последовательных глотательных актов, ощущения локализованы ретростернально или у мечевидного отростка.

*Афагия* — состояние, характеризующееся невозможностью проглатывания пищи и жидкости вследствие сильной боли в области ротовой полости, при переломах челюстей, глотки, при повреждении нейронов центра глотания, при сильном стрессе, психических расстройствах.

*Патогенез. Центральные механизмы.* При поражении ЦНС, инфарктах в стволе мозга, где расположены структуры, отвечающие за акт глотания, наблюдаются тяжелые нарушения либо полная потеря способности к глотанию. Результатом могут быть аспирационная пневмония, дегидратация, потеря веса, смерть. Полиомиелит, вызывающий поражение ядер и аксонов ствола мозга, а также амиотрофический латеральный склероз (дегенерация мотонейронов) приводят к дизартрии и дисфагии.

*Периферические механизмы.* Причиной тяжелых дисфагий могут быть повреждение самих мышц, ответственных за акт глотания, дефекты твердого и мягкого неба. При мышечной дистрофии, миастении gravis, дерматомиозите, склеродермии наблюдается носоглоточная регургитация и носовое звучание.

*Дисфагия органическая.* Самые частые из причин, приводящих к органической дисфагии — рак пищевода, рубцовые стриктуры пищевода и нижний стеноз пищевода, а также закупорка пищевым комком больших размеров или инородным телом.

*Функциональная дисфагия* возникает при: нарушениях начальной фазы глотательного рефлекса (сухость во рту, поражения ствола мозга, волокон блуждающего и языкоглоточного нервов и др.); заболеваниях поперечнополосатых мышц глотки и пищевода (бульбарные парезы, полинейропатия, миастении, дерматомиозит и др.); поражениях гладких мышц пищевода (системная склеродермия, миотония, миопатия, ахалазия кардии, эзофагоспазм и др.).

*Патология пищевода, сопровождающаяся эзофагеальной дисфагией.* К основным двигательным расстройствам, обусловленным патологией пищевода, относится ахалазия. *Ахалазия* — это нарушения расслабления сфинктеров ЖКТ с полной утратой перистальтики. Причинами развития ахалазии пищевода являются поражения ствола мозга, блуждающего нерва, интрамуральных ганглиев и гладких мышц пищевода. Механизмы: дефицит нейротрансммиттера, необходимого для расслабления гладких мышц — ВИП (вазоинтестинального пептида), монооксида азота. При таких поражениях наблюдается медленно прогрессирующая дисфагия, регургитация, изжога и боли в грудной клетке, кашель.

*Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* характеризуется первичным нарушением пищеводной моторно-эвакуаторной функции с развитием гипотонической дисфункции нижнего пищеводного сфинктера и антиперистальтической активности желудка. При снижении базального давления в нижнем пищеводном сфинктере абдоминальное давление начинает преобладать и происходит забрасывание кислого содержимого желудка в пищевод. Для кислого рефлюкса характерен эзофагит с образованием эрозий и язв, стриктур пищевода, кишечно-желудочной метаплазией (пищевод Баррета). Это заболевание часто возникает на фоне повторяющихся стрессов, язвы желудка, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, сахарного диабета, употребления жирной пищи, беременности, асциты, употребления приправ, алкоголя, кофе.

### **4.3. НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ В ЖЕЛУДКЕ**

В условиях патологии часто возникают нарушения секреторной функции и (или) двигательной активности желудка.

#### **4.3.1. РАССТРОЙСТВА МОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА**

Основу расстройств *двигательной активности* желудка составляют изменения тонуса мышц (гипер- и гипотония) стенки желудка, сфинктеров, перистальтики (гипер- и гипокинезия) и эвакуации содержимого желудка в кишечник. Практически все органические заболевания ЖКТ, а также некоторые общие заболевания, при которых отмечаются поражения нервно-мышечного аппарата (миопатии, нейропатии) или наблюдается гормональный дисбаланс (СД, патология щитовидной железы и др.), сопровождаются снижением или повышением моторной активности пищеварительного тракта, изменениями его мышечного тонуса и перистальтики, которая может быть усиленной или ослабленной. Основными причинами этих расстройств являются нарушения нервной и гуморальной регуляции двигательной функции желудка, патологические процессы в нем. В результате нарушения моторики желудка возможно развитие синдром



раннего насыщения, изжоги, тошноты, рвоты, демпинг-синдрома. Существует тесная взаимосвязь между уровнем желудочной секреции и моторикой различных отделов ЖКТ.

#### 4.3.2. РАССТРОЙСТВА СЕКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА

В зависимости от особенностей изменения секреторной функции желудка выделяют следующие типы желудочной секреции:

– *тормозной* — характеризуется увеличенным латентным периодом, сниженной интенсивностью, укорочением длительности секреции и уменьшением объема желудочного сока. При *ахилии* наблюдается полное прекращение секреции желудочного сока;

– *возбудимый* — при котором отмечается укороченный латентный период начала секреции, быстрое нарастание и большая продолжительность процесса секреции. Объем желудочного сока увеличен;

– *инертный* — при нем увеличивается латентный период, секреция нарастает медленно, но медленно и прекращается. Объем желудочного сока также увеличен;

– *астенический* — начинается с укороченного латентного периода и интенсивного начала сокоотделения, однако секреция быстро истощается. Характерно уменьшение объема желудочного сока.

– *хаотический* — характерно отсутствие каких либо закономерностей динамики секреции желудочного сока и разнообразие его объемов.

Наибольшее значение в нарушении *секреторной функции* желудка имеет патология фундальных желез тела и дна желудка (главных клеток, секретирующих пепсиногены, обкладочных клеток, продуцирующих соляную кислоту и добавочных клеток, выделяющих слизь и бикарбонаты), а также кардиальных желез, в основном образующих преимущественно слизь.

*Количественные изменения* желудочной секреции выражаются в форме гиперсекреции, гипосекреции желудочного сока и ахилии.

*Гиперсекреция* — увеличение количества желудочного сока, повышение его кислотности и переваривающих свойств. Основные причины, приводящие к гиперсекреции:

- увеличение массы секреторных клеток;
- активация блуждающего нерва;
- повышение синтеза или активности гастрина;
- гиперфункция энтерохромаффинных клеток;
- перерастяжение антрального отдела желудка;
- прием аспирина или кортикостероидов.

При гиперсекреции замедляется эвакуация пищевых масс из желудка в 12-перстную кишку, что предрасполагает к развитию эрозий и язв пилорического отдела желудка, возникает изжога вследствие гастроэзофагеального рефлюкса, нарушается пищеварение в кишечнике.

*Гипосекреция* — уменьшение объема желудочного сока, снижение его кислотности и переваривающей способности. К гипосекреции приводят:

- уменьшение массы секреторных клеток при гипо- и атрофическом гастрите, опухоли желудка;
- снижение тонуса блуждающего нерва, например, при неврозах, симпатикотонии;
- снижение синтеза или активности гастрина;
- белково-витаминная недостаточность;
- действие холиноблокаторов или активаторов холинэстераз, снижающих эффекты блуждающего нерва.

*Ахилия* — состояние, характеризующееся практически полным отсутствием секреции желудочного сока, а также отсутствием соляной кислоты и пепсина в желудочном соке. Основная причина — резкое снижение или полное прекращение секреции желудочного сока. Может быть временной, функциональной, встречается при депрессиях, интоксикациях, авитаминозах, эндокринной патологии, тяжелом физическом и нервном переутомлении, а также наблюдается при раке желудка (органическая ахилия).

*Качественные изменения* могут быть следующими:

*Гиперхлоргидрия* (гиперсекреция HCl и пепсина) характеризуется повышением кислотопродукции, увеличением объема желудочного содержимого и снижением pH желудка. Скорость эвакуации химуса из желудка в кишечник замедляется, так как для нейтрализации сильно кислого содержимого желудка в 12-перстной кишке требуется больше времени, чем в норме. Создаются условия для длительного спазма пилорического сфинктера, в результате чего возникает боль. Повышается количество желудочного сока, мышцы желудка перерастягиваются, тонус их повышается (что также приводит к болевому синдрому), возникают антиперистальтические волны. У больных возникают отрыжка кислым, изжога, рвота желудочным содержимым, купирующая болевой синдром при уменьшении тонуса желудочных мышц и приносящая облегчение больному. В результате частой рвоты теряются нутриенты, в кишечник вбрасывается мало химуса, перистальтика его ослабляется, и развиваются запоры. Длительная рвота приводит к истощению больного.

*Гипохлоргидрия* (гипосекреция HCl и пепсина) характеризуется снижением кислотопродукции и повышением pH в желудке, а также снижением уровня гастрин в крови. Тонус мышц желудка снижен, эвакуация из желудка в 12-перстную кишку идет быстро, большими порциями, так как химус имеет почти щелочную реакцию и не нуждается в нейтрализации. Пилорический сфинктер постоянно открыт. При вбрасывании в кишечник большого количества необезвреженного химуса и присоединении инфекции стимулируется перистальтика кишечника, развивается диарея. С низким уровнем гастрин в крови коррелирует снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, что проявляется отрыжкой воздухом, отчасти кислым, прогорклым, тухлым. При зиянии пилоруса развивается дуодено-гастральный рефлюкс. Клинически гипосекреция проявляется различными видами диспепсий.

К наиболее тяжёлым нарушениям секреторной деятельности желудка относятся *ахилия* — состояние, характеризующееся отсутствием секреции кислого желудочного сока, которая может быть как функционального, так и органического происхождения.

Ахилия функционального происхождения обусловлена наличием длительного угнетения как нервно-железистого аппарата самого желудка, так и нервных центров, регулирующих его работу. Снятие торможения с этих центров может привести к полному или частичному восстановлению секреторного процесса.

#### **4.3.3. РАССТРОЙСТВА ВСАСЫВАНИЯ В ЖЕЛУДКЕ**

В норме в желудке всасываются вода, электролиты, алкоголь. При патологических изменениях деструктивного характера в стенке желудка с нарушением его барьерной функции возможно попадание во внутреннюю среду организма нерасщепленного белка, что приводит к образованию антител и развитию аллергических и аутоагрессивных реакций.

#### **4.3.4. НАРУШЕНИЯ БАРЬЕРНОЙ И ЗАЩИТНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА**

Слизистую оболочку желудка от действия повреждающих факторов (кислота, пепсин и др.) защищает слизисто-бикарбонатный барьер. При неблагоприятных условиях барьерная функция нарушается, отмечается гибель клеток эпителия, отек и кровоизлияния в слизистую оболочку желудка. К факторам, неблагоприятно влияющим на барьер, относятся: *Helicobacter pylori* — грамм-отрицательная бактерия, выживающая в кислой среде желудка и повреждающая поверхностный слой эпителия желудка, что способствует развитию гастрита и язвы желудка. Неблагоприятно сказывается на поддержании слизисто-бикарбонатного барьера прием противовоспалительных препаратов (аспирина, индометацина), этанола, солей желчных кислот.

#### **4.4. ЯЗВА ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ**

*Язва желудка и двенадцатиперстной кишки* — частая форма патологии системы пищеварения. Это полиэтиологическое хроническое, рецидивирующее заболевание, характеризующееся сложным патогенезом и развитием дефектов слизистой оболочки желудка и кишечника. Согласно различным исследованиям, язвой желудка и 12-перстной кишки страдают на протяжении жизни каждый 10-й мужчина и каждая 20-я женщина. В международной классификации болезней используется термин «язва», с указанием локализации и осложнений.

С современной точки зрения, *патогенез язвы* — это сложный патологический процесс, в основе которого лежит воспалительная реакция организма с формированием локального повреждения слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта как *результат нарушения равновесия* между факторами агрессии желудочного сока и защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Резистентность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к повреждающему действию соляной кислоты, пепсина и желчных кислот зависит от комплекса взаимосвязанных защитных факторов.

#### **Факторы защиты слизистой оболочки желудка**

*Слизисто-бикарбонатный барьер.* При язве может снижаться общая продукция слизи или меняться качественный ее состав. Часто причиной развития язвы желудка являются генетически детерминированные особенности фукогликопротеидов слизи, затрудняющие их секрецию. Бикарбонаты, секретлируемые поверхностными эпителиальными клетками желудка и кишечника, играют роль буфера, поддерживающего нейтральный рН у поверхности эпителия.

*Регенерация эпителия.* От целостности и непрерывной обновляемости апикальной мембраны энтероцитов во многом зависит устойчивость слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки. Репарации слизистой оболочки желудка путем деления эпителиальных клеток способствуют простагландины, эпидермальный фактор роста и  $\alpha$ -трансформирующий фактор роста.

*Адекватный (нормальный) кровоток.* Выдвинутая еще Р. Вирховом в 1853 г. сосудистая теория патогенеза язвообразования не потеряла своей актуальности. Как доказательство важной роли сосудистого компонента в развитии гастродуоденальных язв приводятся следующие факты:

- изменения кровеносных сосудов в зоне язвы (склеротические поражения терминальных артериол и их облитерация, расширение вен и капилляров, расстройства микроциркуляции);

- увеличение частоты язвообразования у лиц с выраженным стенозом чревного ствола и со специфическими изменениями сосудов подслизистого слоя, характерными для артериальной гипертензии и сахарного диабета;

- ишемия оказывает существенное влияние на состояние защитного слизистого барьера;

- хороший эффект гипербарической оксигенации при лечении язвы. Однако самостоятельное значение этот фактор приобретает только при некоторых видах симптоматических гастродуоденальных язв — стрессовых язвах, старческих язвах, язвах при артериальной гипертензии.

*Иммунная защита.* Обнаружен дефицит секреторного иммуноглобулина А, выполняющего защитную функцию в отношении слизистых оболочек, у больных язвой желудка. Пораженная ткань в области язвенного дефекта приобретает со временем свойства аутоантигена, что является источником аутоагрессии и приводит к прогрессированию заболевания.

*Простагландины (цитопротекторы).* Слизистая желудка продуцирует собственные простагландины, особенно типы  $E_2$  и  $E_{12}$ , которые обладают противовоспалительным действием, ингибируют секрецию НС1, повышают секрецию слизи и могут предотвращать развитие гастродуоденальных изъязвлений при воздействии алкоголя, салицилатов, глюкокортикоидных препаратов. Механизм протективного действия простагландинов до конца не выяснен. Считается, что простагландины  $E_2$  и  $E_{12}$  обеспечивают устойчивость гастродуоденальной слизистой оболочки благодаря их способности ингибировать выработку соляной кислоты, стимулировать слизеобразование и продукцию щелочного компонента желудоч-

ного сока, повышать уровень кровотока в слизистой оболочке и ее регенераторной потенции. Однако роль простагландинов в ульцерогенезе нуждается в дальнейшем изучении.

#### **Факторы, повреждающие слизистую оболочку желудка**

*Кисотно-пептический фактор* играет наибольшую роль в механизмах образования гастродуоденальных язв. Секрецию соляной кислоты стимулируют: гастрин, вырабатываемый G-клетками, АХ — через блуждающий нерв, а также гистамин, вырабатываемый энтерохромаффиноподобными клетками слизистой оболочки желудка. Гастрин и ацетилхолин активируют специфические рецепторы, связанные с системой кальций-зависимой протеинкиназы II, что приводит к стимуляции водородно-калиевых насосов (протонной помпы) и выделению  $H^+$  в просвет желудка. Гистамин стимулирует выделение соляной кислоты через систему цАМФ.

Другим компонентом кислотно-пептического фактора, кроме соляной кислоты, является протеолитический фермент — пепсин, вырабатываемый главными клетками, преимущественно находящимися в слизистой оболочке дна желудка, в виде неактивного профермента — пепсиногена. Значение протеолитической активности пепсина в генезе язвообразования оценивается неоднозначно. Предполагают, что пепсин не является первично повреждающим агентом, а оказывает свое действие на предварительно поврежденную соляной кислотой слизистую оболочку.

*Язве двенадцатиперстной кишки* присуща склонность к гиперхлоргидрии и гиперсекреции, носящей непрерывный характер. Так, средние значения кислотной продукции у страдающих дуоденальной язвой превышают свойственные здоровым лицам: ночной — в 3,5, базальной — в 2–3, максимальной — 1,5–1,8 раза. Эти сдвиги зависят как от избыточной нейрогуморальной стимуляции, так и от увеличения массы обкладочных клеток.

Секреторные показатели при *язве тела желудка* отличаются индивидуальной вариабельностью. В среднем же они не выходят за пределы нормы и лишь в отдельных случаях умеренно повышены. Отмечается определенная закономерность: чем ближе к кардии расположена язва, тем в среднем ниже уровень кислотообразования. Выявление ахлоргидрии у больного с язвой желудка может расцениваться как возможное указание на малигнизацию.

*Helicobacter pylori*. К причинам формирования язвы также относят бактериальную инфекцию. Особую роль в патогенезе пептической язвы отводят хеликобактер пилори. Данный возбудитель выявляют и у здоровых людей, однако гораздо чаще (> 95 %) он обнаруживается при наличии хеликобактер-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний, к которым относятся: дуоденальная язва; язва желудка; рак желудка; злокачественная лимфома желудка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная желудочная диспепсия.

*К факторам колонизации и персистенции* в слизистой оболочке желудка относятся: микроаэрофилия, подвижность, способность вызывать локальное повышение рН среды, которое в виде облачка окружает микроорганизм и защищает *H. pylori* от бактерицидного действия кислой среды желудка, адгезия к базальной мембране, мимикрия под антигены системы крови *Lewis<sup>xy</sup>* и ускользание

от иммунной системы, способность к образованию кокковых форм, устойчивых к колебаниям рН и антибиотикам, способность подавлять фагоцитоз.

**Факторы ульцерогенеза.** Формирование язв желудка связывают с тем, что *H. pylori* может выделять протеазу, фосфолипазы и цитотоксины, повреждать поверхностный эпителий и, разрушая слизистый барьер, создавать условия для протеолиза стенки желудка.

Что касается развития *дуоденальных язв*, то участие *H. pylori* в их развитии остается неясным. С. S. Goodwin и соавт. (1990) предлагают следующий патогенетический каскад. Липополисахарид клеточной мембраны Саg А-протеин вызывают миграцию лейкоцитов и развитие местной воспалительной реакции. Активное воспаление антрального отдела приводит к усилению моторной функции желудка и сбросу кислого желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку. Гиперпродукция НС1 связывается с уреазной активностью *H. pylori* через стимуляцию G-клеток, продуцирующих гастрин. Закисление среды дуоденальной зоны сопровождается появлением в ней островков желудочной метаплазии, в которых могут колонизироваться НР, развивается активное воспаление в желудке и двенадцатиперстной кишке, эти участки быстро подвергаются разрушению и язвообразованию.

Пути передачи *H. pylori*:

– *фекально-оральный*: через зараженную питьевую воду (*H. pylori* выживает до 2 недель в холодной воде), а также при употреблении в пищу сырых овощей, для поливки которых используется загрязненная вода;

– *орально-оральный*: при поцелуях;

– редко — *гастро-орально-гастральный* (при гастродуоденоскопии, ятрогенный путь передачи).

*Нарушение гастродуоденальной моторики* приводит к формированию язвы в следующих случаях:

*Дуодено-гастральный рефлюкс* — попадание в желудок содержимого двенадцатиперстной кишки (панкреатических ферментов, желчных кислот и их солей) приводит к разрушению слизи и бикарбонатов в пилорическом отделе желудка с формированием язвы. Кроме того, защелачивание среды желудка повышает выработку гистамина, что приводит к её отеку и нарушению кровотока в ней.

*Ускоренный сброс кислого содержимого в 12-перстную кишку* — язвенный дефект формируется в начальных отделах 12-перстной кишки в результате относительной недостаточности кислотонейтрализующих механизмов.

*Спазм пилорического сфинктера и стаз желудочного содержимого* вызывает избыточное выделение гастрина, АХ, усиление секреции желудочного сока и повышение его кислотности, способствует уменьшению защитных свойств слизистой желудка с формированием язвы тела желудка.

*Лекарственные средства*, обладающие ульцерогенным действием, могут являться самостоятельным фактором ульцерогенеза либо смещать баланс факторов агрессии и защиты в пользу образования язвы.

**Факторы риска ульцерогенеза:**

– *экзогенные*: алиментарные (пряная, грубая, холодная или горячая пища), прием лекарственных средств, обладающих ульцерогенным действием, хрониче-

ский стресс, вредные привычки (излишнее употребление кофе, курение табака), психоэмоциональная травма, физическое перенапряжение;

– *эндогенные*: наследственная предрасположенность, молодой возраст и мужской пол, нарушения гастродуоденальной моторики, H. pylori, гиперпродукция HCl и пепсина.

Выявлены *факторы генетической предрасположенности к дуоденальной язве*: увеличение количества париетальных клеток; повышение секреции гастрина; повышение уровня пепсиногена I в крови; дефицит ингибитора трипсина; дефицит фукомукопротеинов слизи; уменьшение выработки Ig A; группа крови O (I), RH +; наличие HLA антигенов B5; B15; B35.

Равновесие между факторами агрессии желудочного сока и защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в различные фазы пищеварения при меняющихся условиях внешней и внутренней среды организма поддерживается согласованным взаимодействием нейроэндокринной системы. Нарушения интеграционной и координационной функции этой системы могут играть важную роль в патогенезе пептической язвы.

*Нейроэндокринные факторы патогенеза*. При психоэмоциональном стрессе вследствие активации ГГНС происходит повышение выработки АКГГ с последующим увеличением продукции кортикостероидов в корковом веществе надпочечников, которые угнетают продукцию желудочной слизи и ухудшают ее качественный состав (снижают содержание сиаловых кислот). Происходят выраженные изменения в системе защиты. Кортикостероиды вместе с КА ухудшают процессы микроциркуляции, вызывают ишемию слизистой оболочки желудка. Повышение функциональной активности гипоталамуса сопровождается повышением тонуса блуждающего нерва, что ведет к усилению кислотно-пептического фактора язвообразования. Увеличение выработки гистамина и КА, стимулирующих выработку гастрина, способствует возрастанию кислотной продукции.

*Симптоматические язвы* этиологически связаны с другими заболеваниями, представляют гетерогенную группу, объединенную подобными механизмами развития. Симптоматические язвы могут возникать:

– при *заболеваниях ЖКТ* (гепатогенная, панкреатогенная), *других органов и систем* (заболевания сердечно-сосудистой системы, хроническая почечная недостаточность, хронические обструктивные заболевания легких);

– *применении потенциально язворагенных лекарственных препаратов*, к которым относят: ацетилсалициловую кислоту (аспирин), индометацин, бутадион, бруфен, ибупрофен (и другие препараты из их группы), кортикостероидные гормоны, резерпин, кофеин и многие другие. Возможность язворагенного действия отмечалась при применении антикоагулянтов, хлорида калия, препаратов наперстянки, производных нитрофуранового ряда, инсулина, толбутамида, этакриновой кислоты, верошпирона и др. НПВС угнетают защитные свойства ЖКТ, уменьшая слизеобразование и ухудшая ее качественный состав, снижая содержание сиаловых кислот, усиливая десквамацию и замедляя регенерацию эпителиальных клеток, увеличивая интенсивность обратной диффузии ионов во-

дорода, подавляя синтез эндогенных ПГ, обладающих цитопротективными свойствами, вызывая расстройства микроциркуляции.

К *эндокринным язвам* относятся язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающие при гастринпродуцирующей опухоли — гастриноме, которая локализуется в поджелудочной железе (реже в желудке и нисходящей части двенадцатиперстной кишки) и приводит к резкой гиперпродукции соляной кислоты за счет повышенной выработки гастрина (синдром Золлингера–Эллисона). Экстремальная гиперхлоргидрия вызывает множественные изъязвления неизменной гастродуоденальной слизистой оболочки.

Эндокринными являются также гастродуоденальные язвы у больных гиперпаратиреозом, образующиеся в результате неблагоприятного действия паратгормона на слизистую оболочку и гиперкальциемии, способствующей увеличению секреции соляной кислоты.

Выделяют *стрессовые язвы* — острые язвы и эрозии, образующиеся в результате различных стрессовых ситуаций, как: осложнение тяжелых ранений, множественных травм, ожоговой болезни, сепсиса, связанные с трансплантацией органов; к стрессовым язвам относят также поражения, возникающие при шоке, обморожениях, критических состояниях, у больных с тяжелой легочной, сердечной, почечной и печеночной недостаточностью, столбняком, полиомиелитом, брюшным тифом, разлитым перитонитом и другими тяжелыми заболеваниями.

Таким образом, для возникновения пептической язвы необходимо суммирование ряда этиологических факторов и включение в определенной последовательности сложной и многокомпонентной системы патогенетических звеньев, что в конечном итоге приводит к образованию язв в гастродуоденальной зоне. Сложное взаимодействие этих факторов и их нейроэндокринной регуляции представлено на рис. 32.

В историческом аспекте развитие физиологии и медицины сопровождалось возникновением целого ряда учений о механизмах образования язвы. В каждой из них особая роль отведена освещению определенного звена ульцерогенеза.

**Механическая теория Ашофа.** Решающая роль в патогенезе язвы желудка отводилась физическим и химическим травмам слизистой оболочки желудка.

**Воспалительная теория Конечного.** На первый план выдвигалось значение воспалительных процессов в желудке.

**Пептическая теория Бернара.** Согласно этой теории, образование язвы обуславливается перевариванием слизистой оболочки желудка агрессивным желудочным соком, что легло в основу тезиса «без кислоты нет язвы».

**Сосудистая теория Вирхова.** Согласно этой теории ишемия слизистой, вследствие склероза, эмболии, тромбоза, спазма сосудов, ведёт к некрозу отдельных участков стенки желудка с последующим перевариванием их желудочным соком.

**Вегетативная теория Бергмана.** В результате дисгармонии в деятельности вегетативной нервной системы с повышением тонуса блуждающего нерва под влиянием факторов риска, в гастродуоденальной системе создаются условия для возникновения и развития язвенного процесса. Непосредственное образова-



ние язвы в желудке или двенадцатиперстной кишке происходит в результате спастического сокращения мускулатуры желудка и дуоденум, а также кровеносных сосудов этих органов, что ведёт к ишемии, понижению устойчивости тканей и к перевариванию стенки желудка желудочным соком.

**Эндокринная теория Сперанского.** Установлено, что у обезьян АКТГ и кортизол вызывают повышенную секрецию желудочного сока, и этот эффект отсутствует у адреналэктомированных животных. Как известно, глюкокортикоиды стимулируют выработку соляной кислоты клетками основных желез желудка, что способствует язвообразованию.

**Кортико-висцеральная (нейрогенная) теория** патогенеза пептической язвы была сформулирована академиками К. М. Быковым и И. Т. Курциным, которые установили, что при эмоциональном стрессе в подкорковых вегетативных центрах гипоталамической области создаётся застойный очаг возбуждения, что приводит к длительному спазму кровеносных сосудов и гладкой мускулатуры внутренних органов, «дезорганизации» секреторной и двигательной функции желудочно-кишечного тракта, развитию дистрофических процессов во внутренних органах и развитию пептической язвы. Создаётся «порочный круг» — к органу непрерывно направляются импульсы из центральной нервной системы, нарушающие его функции, а от поражённого органа в центральную нервную систему поступают импульсы, усугубляющие нарушенные взаимоотношения между корой мозга и подкорковыми образованиями.



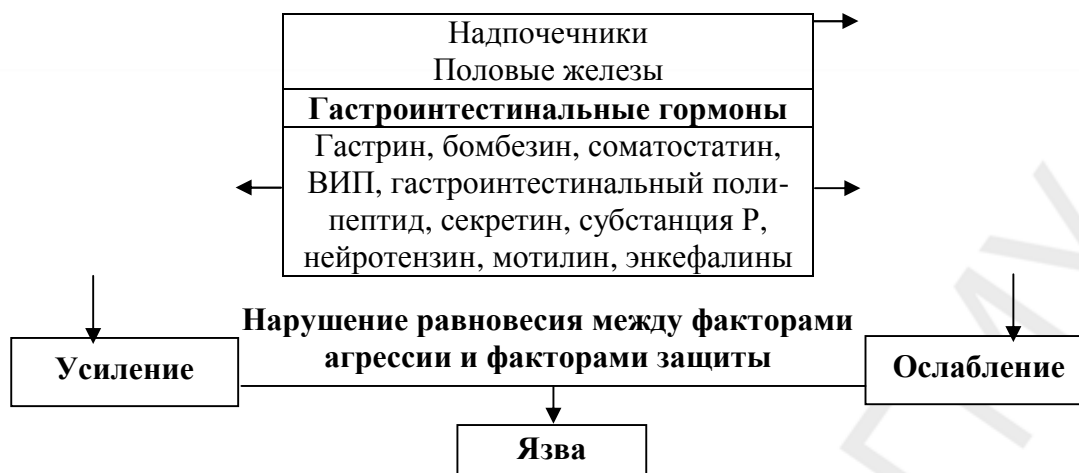


Рис. 32. Основные звенья патогенеза язвообразования

## 4.5. РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВАРЕНИЯ В КИШЕЧНИКЕ

Нарушения пищеварения в тонком и толстом кишечнике проявляются расстройствами секреторной, моторной, всасывательной, экскреторной, инкреторной, эвакуаторной, резервуарной и защитной их функции.

При нарушении секреторной и моторной функции тонкой кишки развиваются разнообразные расстройства внутриполостного, мембранного и внутриклеточного гидролиза пищевых веществ.

Нарушение полостного пищеварения обусловлено повреждением секреторных клеток, расстройством образования в них, выделения ими и активизации в полости кишок ферментов (главным образом ферментов поджелудочной железы, а также ферментов тонкой кишки) и изменениям количества желчных кислот (желчи).

Нарушение мембранного пищеварения возникает вследствие повреждения щеточной каймы кишечных ворсинок или самих ворсинок тонкой кишки, а также их моторной активности.

Расстройства моторной функции проявляются нарушениями перемешивания, продвижения химуса, гидролиза и всасывания питательных веществ. Крайними признаками нарушения моторики кишечника являются диарея и запор.

### 4.5.1. ЭНТЕРОПАТИИ (ЭНТЕРИТЫ):

#### ВИДЫ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ПРОЯВЛЕНИЯ

Согласно современным представлениям, *неинфекционные энтериты и колиты* представляют собой группу различных по этиологии и патогенезу воспалительно-дегенеративных заболеваний с поражением слизистой оболочки тонкого и (или) толстого кишечника и нарушением всех его функций.

Хронические энтериты классифицируют в зависимости от этиологии, с учетом морфологических изменений, нарушенных функций и клинических проявлений.

По этиологии выделяют инфекционный энтерит (при действии патогенной кишечной флоры), паразитарный (глистная инвазия), алиментарный (нарушения

питания, несбалансированное питание), при воздействиях физической и химической природы.

*По анатомо-физиологическим особенностям:* поверхностный энтерит с дистрофией энтероцитов, хронический энтерит без атрофии, хронический энтерит с парциальной атрофией ворсин, еунит, илеит, энтерит.

*По функциональной характеристике:* энтерит с нарушением мембранного пищеварения (дисахаридазная недостаточность, нарушением всасывания (электролитов, белков, витаминов, углеводов, липидов, микроэлементов), расстройствами нарушения моторной функции (гипер- и гипокинетический вариант).

*По проявлениям:* по степени тяжести, характеру течения, фазы заболевания, наличию осложнений.

К неинфекционным энтеритам и колитам согласно МКБ-10 относятся: болезнь Крона, язвенный колит, другие неинфекционные гастроэнтериты и колиты, радиационный колит и гастроэнтерит, токсический колит (свинец, мышьяк, цинк, ртуть, фосфор и др.), медикаментозный энтерит и колит (НПВС, цитостатики, антибиотики, глюкокортикоидные средства и др.), аллергический гастроэнтерит и колит.

**Хронический энтерит** — это хроническое полиэтиологическое воспалительное заболевание тонкой кишки, обусловленное структурными изменениями слизистой оболочки, а при длительном течении — ее атрофией с нарушением всех функций тонкого кишечника.

К *энтеропатиям* приводят: систематические алиментарные нарушения; производственные интоксикации (соли тяжелых металлов и др.) бытовые интоксикации (длительное употребление лекарственных средств, алкоголизм, курение); пищевая аллергия; радиационные поражения; генетическая предрасположенность. При хронических гастритах, панкреатитах, гепатитах, циррозах печени, ферментопатиях, ишемии кишечника, дисбактериозе могут иметь место вторичные энтероколиты.

С современных позиций хронический энтерит рассматривается скорее как «энтеропатия» с преимущественно дистрофическими, дегенеративными, а в последствии и атрофическими изменениями тонкой кишки. Сам термин «хронический энтерит» во многом условен и не отражает сущности патологических изменений. В кишечнике менее всего представлены воспалительные проявления. При микроскопии обнаруживается преобладание отечности ворсинок, укорочение части из них, уплощение поверхности эпителия со сглаженностью границ между клетками. Со временем развивается атрофия и истончение слизистой оболочки, происходит снижение высоты ворсинок или полное их отсутствие на некотором протяжении кишечника. Такую кишку образно называют «лысой». При электронной микроскопии выявляется недостаточная зрелость энтероцитов как следствие нарушения процессов клеточной пролиферации и дифференцировки.

**Патологические проявления** связаны с нарушением барьерной функции кишечника, снижением активности ферментов клеточных мембран, нарушением транспорта воды и нутриентов.

Расстройства барьерной функции определяют клиническую картину заболевания: синдром нарушенного пищеварения и всасывания, длительную диарею, истощение.

**Проявления энтеритов разделяют на кишечные и внекишечные.** К основным *кишечным* клиническим проявлениям энтерита относятся *синдром недостаточности всасывания* (мальабсорбции) и *энтеритный копрологический синдром*, *нарушения моторики*, *болевой синдром* (боль носит обычно тупой, спастический характер, локализуется в области пупка, нередко по всему животу), *синдром кишечной диспепсии* (метеоризм, переливания и урчание в животе), *синдром недостаточности пищеварения* (мальдигестия).

**Синдром недостаточности пищеварения (переваривания)** — синдром мальдигестии вызывается нарушением:

– *полостного* пищеварения (диспепсией) при снижении секреторной функции желудка, поджелудочной железы, печени, нарушении моторики ЖКТ, дисбактериозе, алиментарных нарушениях. Наиболее часто встречается недостаточность дисахаридаз (лактазы, мальтазы, изомальтазы, инвертазы, треголазы), что клинически проявляется синдромом непереносимости и мальабсорбции продуктов питания, содержащих эти углеводы. В итоге в полости кишечника накапливаются полисахариды, декстрины, и неактивные гликозидазы, приводящие к уменьшению образования моно- и дисахаридов;

– *мембранного* пищеварения при воспалительных, аутоиммунных, дистрофических и склеротических процессах в тонком кишечнике, сопровождающихся уменьшением количества микроворсинок, повреждением их структуры и нарушением их функции, нарушением синтеза или транслокации кишечных и панкреатических ферментов, адсорбированных на мембранах микроворсинок. Развивается расстройство образования, выделения, абсорбции на поверхности мембран и обратного всасывания через них кишечных и панкреатических гидролитических ферментов. Нарушается моторная активность микроворсинок, ворсинок и стенок тонкой кишки.

При патологии мембранного пищеварения нарушается сопряжение процессов ферментативного расщепления нутриентов до димеров и мономеров и всасывание их через энтероциты в кровь и лимфу. Кроме того, резко повышается проницаемость различных структур щеточной каемки для микроорганизмов, полипептидов и белков, оказывающих токсическое и аллергическое влияние на организм.

Проявляется мальдигестия сочетанием двух синдромов: кишечной диспепсии и мальабсорбции.

**Синдром кишечной диспепсии** характеризуется наличием чувства тяжести и распирания, урчанием и переливанием в животе, вздутием живота, метеоризмом, неустойчивым стулом с преобладанием диареи с патологическими примесями (стеаторея, амилорея, креаторея).

**Синдром недостаточности всасывания** — *синдром мальабсорбции* — комплекс расстройств, возникающих в организме в результате нарушения процессов всасывания нутриентов.

Этиология первичного (наследственного синдрома): генетически обусловленные ферментопатии, отсутствие внутриклеточных переносчиков (дисахаров, триптофана — болезнь Хартнупа и т. д.).

Причинами вторичного (приобретенного синдрома) являются: энтериты; энтеропатии; опухоли тонкой кишки; резекция более 1 метра кишечника; отравления; алиментарная недостаточность питания; действие ионизирующего излучения; системные заболевания: амилоидоз, склеродермия, недостаточность кровообращения, эндокринопатии.

*Острый синдром* развивается в результате воспаления и усиления пассажа химуса по ЖКТ. *Хронический синдром* — результат дистрофических и атрофических процессов слизистой тонкого кишечника.

При сочетании синдромов мальдигестии и мальабсорбции развивается недостаточное усвоение организмом разнообразных питательных веществ, или синдром *мальассимиляции*, который проявляется:

- диареей, основными патогенетическими механизмами которой при синдроме мальабсорбции являются: кишечная гиперсекреция, увеличение остаточного давления в полости кишечника, кишечная гиперэкссудация, ускорение транзита кишечного содержимого;

- нарушением всех видов обмена (белкового, жирового, углеводного, минерального, минерального, витаминного, водно-электролитного) аналогично алиментарной дистрофии;

- истощением;

- нарушением психики, периферической чувствительности;

- нарушением трофики кожи и её производных, остеопорозом, остеомалацией;

- поливитаминовой недостаточностью;

- кахектическими отёками (гипопротеинемия);

- В<sub>12</sub>-(фолиево)-дефицитной анемией, Fe-дефицитной анемией;

- гипотензией, нарушением сердечного ритма;

- гипотермией;

- нарушением функции всех органов эндокринной системы (полигландулярная эндокринопатия).

Расстройства *моторной функции* тонкой кишки проявляются нарушением перемешивания, растирания, продвижения химуса, внутриклеточного давления, фильтрации растворов, гидролиза и всасывания питательных веществ.

Расстройства моторной функции обусловлены нарушениями следующих видов мышечных сокращений:

- *ритмической сегментации* — регулярные или нерегулярные сокращения циркулярных мышц, приводящие к образованию сегментов, заполненных химусом;

- *маятникообразных* — сокращения продольных мышц с участием циркулярных;

- *перистальтической волны* — сокращения мышц кишечника, продвигающих химус по ходу пищеварительной трубки;

– *антиперистальтической волны* — вызывает движение химуса в обратном направлении;

– *тонических сокращений* — обеспечивающих сужение участка кишки.

Для хронического энтерита наиболее характерно усиление моторики кишечника с развитием диареи.

**Диарея** (от лат. diarrhoea; dia — движение через, rhoea — истечение) — учащенная дефекация, при которой кал имеет жидкую консистенцию. Клинически диарея — превышение массы стула 250 г/сут (не изменение консистенции стула и количества дефекаций). При диарее резко нарушается водно-электролитный баланс. В нормальном стуле вода составляет 60–85 %, при диарее — гораздо больше.

Причинами диарей могут быть различные состояния и заболевания:

– функционального характера (нарушение моторики кишечника, избыточный прием пищи, неадекватность пищи возрасту и т. д.);

– психоэмоциональное состояние организма с участием корковых и лимбических структур (боль, страх, испуг), возбуждение парасимпатической системы;

– наследственно-конституционального характера (различные ферментопатии, пищевая аллергия, эндокринопатия, новообразования и т. д.);

– инфекционного характера (вирусы, бактерии, простейшие и т. д.);

– активация энтериневой гуморальной системы — повышение синтеза и активности гистамина, гастрин, серотонина, ацетилхолина, мотилина, субстанции P, холецистокинина, простагландинов, брадикинина.

Определяется тесная причинно-следственная взаимосвязь между нарушениями секреторной и всасывательной функции кишечника и развитием диареи, в связи с чем *по патогенезу* различают следующие виды диареи.

**Осмотическая (гиперосмолярная) диарея** может вызываться инфекционными и неинфекционными факторами.

*Инфекционный вид* осмотической диареи вызывают энтеропатогенные вирусы (ротавирусы и др.). Повреждается функционально активная поверхность апикальных ворсинок тонкой кишки, что приводит к уменьшению абсорбционной поверхности слизистой, к уменьшению дисахаридаз,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , -АТФ-азы, глюкозостимулированного транспорта, сохранению в просвете кишечника осмотически активных дисахаридаз, задержке жидкости в просвете тонкой кишки и нарушению реабсорбции воды и солей.

Из *неинфекционных факторов* осмотическую диарею вызывают: непереносимость лактозы, слабительные — магnezия, бисакодил; антациды — гидроксид магния; мальабсорбция любой этиологии, сорбитол, маннитол, ксилит, дисбактериоз, синдром Золлингера–Эллисона, желчные кислоты. Осмотический характер диареи обусловлен нарушением полостного или мембранного пищеварения и накоплением в просвете кишечника осмотически активных непереваренных нутриентов. Вода задерживается в просвете кишечника осмотически активными веществами, голодание купирует диарею. Стул — объемный, водянистый с элементами слущенного эпителия. При таком стуле теряется большое количество воды. Количество  $\text{Na}^+$  в стуле в пределах нормы ( $\text{N}$  — 10–50 ммоль/л).

**Секреторная диарея** наблюдается при холере, эшерихиозе.

Холерный токсин приводит к активации аденилциклазы, что вызывает цАМФ-зависимое фосфорилирование белков, в результате увеличивается транспорт хлоридов и натрия в просвет кишки. Дополнительный холерный энтеротоксин АСЕ (Accessory cholera enterotoxini) встраивается в апикальную часть мембраны кишечного эпителиоцита, выполняя транспортную функцию — перенос хлоридов в просвет кишки, тем самым увеличивая поток воды.

Из неинфекционных факторов причины данного вида диареи — ВИПома, прием касторового масла. Вода и электролиты активно поступают в просвет кишечника, голодание не купирует диарею, но уменьшает объем стула. Стул обильный, водянистый. С таким стулом теряется большое количество воды и солей (калий, натрий, хлор, бикарбонаты и т. д.), количество натрия в стуле в 2–3 раза больше нормы (80–120 ммоль/л).

«Осмотическая разница» электролитного состава кала рассчитывается по формуле:  $O.P. = \text{осмолярность фекалий} - 2 \times ([Na] + [K])$ .

Невысокие значения осмотической разницы (10 мосмоль/литр) указывают на секреторный характер диареи и активную секрецию электролитов в просвет кишечника, отсутствие неабсорбируемых осмолей.

Повышение осмотической разницы указывает на присутствие в просвете кишечника не столько электролитов, сколько осмотически активных веществ.

**По длительности** диарея бывает острая (2–3 нед.) или хроническая (4–6 нед.).

При нарушениях моторики кишечника — *синдром раздраженной кишки* — диарея чередуется с запором и сопровождается болью в животе, слизью в кале и неудовлетворенностью актом дефекации. Дискинетическая диарея встречается при многих неврологических заболеваниях вследствие нарушения вегетативной иннервации кишечника. У больных с инсулинозависимым СД встречается профузный водянистый стул с недержанием кала.

Появление диареи при хроническом энтерите обусловлено:

- кишечной гиперсекрецией;
- повышением осмотического давления в полости тонкой кишки;
- кишечной экссудацией;
- ускорением пассажа кишечного содержимого;
- недостаточной абсорбцией желчных кислот в тонкой кишке.

При легкой и среднетяжелой форме хронического энтерита диарея от 4–6 до 20 раз в сутки обусловлена преимущественно усилением экссудации, при тяжелой форме заболевания — кишечной гиперсекрецией и увеличением осмотического давления в полости тонкой кишки. Испражнения обильные, водянистые. Дефекация может сопровождаться общей слабостью, дрожанием рук, тахикардией, снижением артериального давления.

**Боли в животе** при хроническом энтерите наблюдаются довольно часто и локализуются вокруг пупка (при преимущественном поражении тощей кишки), в правой подвздошной области (при преимущественном поражении подвздошной кишки); нередко — по всему животу.

Возможны следующие типы болей в животе:

- спастические — носят приступообразный характер;

- дистензионные — вследствие метеоризма, постоянного характера;
- мезентериальные — при присоединении неспецифического мезаденита, располагаются по ходу брыжейки тонкой кишки;
- вследствие ганглионита — вовлечение в патологический процесс ганглиев вегетативной нервной системы, боли колющего характера;
- смешанного характера — обусловлены чаще всего сочетанием спастических болей и болей, обусловленных метеоризмом.

*Внекишечные проявления* связаны с последствиями синдрома нарушенного всасывания (потеря массы тела до проявлений кахексии). Беспокоит общая слабость, недомогание, снижение работоспособности, раздражительность, плохой аппетит, ухудшение памяти, головные боли, головокружение. Часто развивается функциональный демпинг-синдром (характерен для энтерита с преимущественным поражением подвздошной кишки). Он заключается в том, что после приема пищи, особенно богатой углеводами, вследствие быстрого пассажа пищи по кишечнику и всасывания углеводов возникает гиперфункция инсулярного аппарата, что проявляется гиперинсулинизмом: потливость, дрожание рук, сердцебиение. При хроническом энтерите наблюдается сухая, шелушащаяся, бледная или сероватого цвета кожа, тургор и эластичность ее снижены, пигментные пятна на лице, шее, тусклые, ломкие ногти, иногда по типу «часовых стекол», легко выпадающие волосы. Язык — с отпечатками зубов по краям, иногда малиново-красный, потрескавшийся, сосочки атрофированы («лакированный язык»).

Особое место среди причин, вызывающих недостаточность пищеварения, занимает *целиакия* (глютенная энтеропатия). Заболевание характеризуется отсутствием или снижением активности пептидаз щеточной каймы тонкой кишки, расщепляющих глиадин (глютен) — составную часть белка различных злаков. При этом существенную роль играет снижение полостного гидролиза жиров и белков, проявляющееся *стеатореей* и *креатореей*. Заболевание протекает хронически и тяжело. Больной ребенок отстает в весе, в росте, снижается тургор тканей, появляются признаки гиповитаминоза витамина А, В, атрофия проксимальных групп мышц, рахит, остеопороз, мышечная гипотония, судороги.

#### **4.5.2. КОЛИТЫ: ВИДЫ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ПРОЯВЛЕНИЯ**

*Колит* — острое или хроническое воспаление толстого кишечника с нарушением его функции и развитием дистрофических и атрофических изменений слизистой оболочки, возникающее вследствие различных причин.

Выделяют:

- *постинфекционные колиты* — после перенесенных острых кишечных инфекций (дизентерии, иерсиниоза, сальмонеллеза и др.), при инвазиях гельминтами, простейшими;
- *алиментарные* — при однообразной, содержащей большое количество белков и углеводов авитаминизированной пищи, злоупотреблении острыми блюдами, алкоголем;
- *вторичные* — при наследственных и приобретенных нарушениях пищеварения с недостаточным расщеплением пищевых веществ (при атрофическом



гастрите, дисахаридазной недостаточности, гипосекреции поджелудочной железы, хронических энтеритах).

**Патогенез.** Длительное воздействие этиологических факторов повреждает слизистую оболочку толстой кишки, приводит к нарушению её секреторной и всасывательной функции. Присоединение повреждения нервного аппарата кишечника приводит к нарушениям моторики толстого кишечника и усугубляет нарушения трофики кишечной стенке. Присоединяется дисбактериоз, синдром кишечной аутоинтоксикации, кишечная диспепсия, аутоиммунные нарушения.

*Основные проявления* — боли в животе и расстройства стула.

*Боли в животе* носят ноющий или спастический характер, локализуются в нижнебоковых отделах живота, возникают через 7–8 часов после приема пищи и облегчаются после дефекации.

При снижении моторной функции кишечника развиваются запоры.

**Запоры (обстипация)** — замедление перистальтики и торможение продвижения пищевой кашицы по кишечнику

По *патогенезу* запоры подразделяются:

– на *спастические* — возникают при отравлении свинцом, ртутью, действии лекарственных веществ (Fe, Ca, ганглиоблокаторы) вследствие нарушения нервной регуляции, включения тормозных висцеро-висцеральных рефлексов;

– *атонические* — наблюдаются при ослаблении перистальтики, причинами которой могут быть: скудное питание, бедная клетчаткой пища, чрезмерное переваривание при увеличении в желудке HCl, сухоядение; малоподвижный образ жизни, старческий возраст; авитаминоз B<sub>1</sub>, болезнь Гиршпрунга;

– *проктогенные* — органические по своей природе, возникают при заболеваниях прямой кишки: геморрой, стриктуры, опухоли, трещины.

Длительные запоры приводят к застою и уплотнению кала, вплоть до развития кишечной непроходимости, перерастяжению кишечника, торможению выработки пищеварительных соков, нарушению крово- и лимфообращения развитию синдрома кишечной аутоинтоксикации. При патологических изменениях в пищеварительном тракте микрофлора кишечника может активизироваться и оказывать вредное действие на организм, вызывая его интоксикацию. Условием для этого является нарушение секреторной и двигательной функции кишечника, выражающейся в ослаблении перистальтики и появлении запоров. Особенно тяжёлая форма аутоинтоксикации отмечается при острой и хронической непроходимости ЖКТ в результате развития опухолей, при спаечной болезни или при завороте кишечника.

*Патогенез* синдрома кишечной аутоинтоксикации включает в себя следующие звенья:

– усиление гнилостных и бродильных процессов в кишечнике. *Брожение* сопровождается расщеплением углеводов с образованием кислот. *Гнилостные процессы* ведут к образованию из белков ряда токсических веществ — скатола, индола, крезола, фенола.

– недостаточность обезвреживающей функции печени при избытке поступления токсичных веществ по воротной вене;

– недостаточное выведение почками;

– раздражение токсическими веществами хеморецепторов, механорецепторов кишечника, рецепторов сосудов головного мозга и внутренних органов.

*Симптомокомплекс кишечной интоксикации* выражается в головной боли, общей слабости, понижении аппетита, повышении, а затем понижении артериального давления, ослаблении силы сердечных сокращений, нарушении сердечного ритма, нарушении дыхания и функции почек, понижении болевой чувствительности. Тяжесть проявлений зависит от скорости развития, длительности, массивности поступления и циркуляции токсичных веществ в организме.

При запорах развивается *хронический синдром кишечной аутоинтоксикации*. Исход кишечной интоксикации в ряде случаев может быть летальным, особенно при развитии *острого синдрома аутоинтоксикации* при острой кишечной непроходимости. Падает АД вплоть до развития коллапса, уменьшаются запасы гликогена, угнетается дыхание, сердечная деятельность, происходит торможение коры головного мозга с развитием комы, поэтому необходимо своевременное устранение причин и подавление гнилостных процессов в кишечнике, нормализация его функции.

*Болезнь Крона* — неспецифический воспалительный гранулематозный процесс, поражающий различные отделы ЖКТ, с преимущественной локализацией в тонком и толстом кишечнике, характеризующийся образованием воспалительных инфильтратов, глубоких продольных язв и присоединением нагноительных процессов, заканчивающихся образованием свищей и стриктур. Осложнениями являются острая кишечная непроходимость, кишечное кровотечение, периаанальный абсцесс.

*Этиология* болезни Крона неизвестна. Наиболее широко обсуждается инфекционная природа заболевания. Предполагается связь болезни Крона с вирусами, хламидиями, иерсиниями, нарушениями микробиоценоза кишечника (уменьшение количества бифидобактерий при одновременном увеличении числа патогенных энтеробактерий, анаэробных микроорганизмов, потенциально патогенных штаммов кишечной палочки). Однако ведущая роль какого-либо инфекционного фактора в возникновении болезни Крона остается в настоящее время недоказанной. В последнее время большое внимание в этиологии заболевания уделяется особенностям питания (недостаточное содержание растительной клетчатки в рационе и частое использование химических консервантов и красителей). Определенную роль играют генетические факторы (17 % случаев).

В *патогенезе* болезни Крона ведущая роль отводится аутоиммунным механизмам. Предполагается развитие аутоиммунного процесса с выработкой антител класса IgG к эпителию желудочно-кишечного тракта (прежде всего толстого кишечника) и инфильтрацией сенсibilизированными к антигенам слизистой оболочки толстой кишки лимфоцитами, что приводит к развитию воспалительного процесса в пищеварительном тракте с появлением язв, некрозов, выраженной интоксикации, кишечных кровотечений и других симптомов заболевания. В дальнейшем воспалительный процесс прогрессирует и вовлекает все слои кишечной стенки (трансмуральное воспаление). Пораженная стенка кишки становится отечной, значительно утолщается. На слизистой оболочке пораженной кишки появляются глубокие извитые и линейные изъязвления. Наличие множествен-

ных изъязвлений с отеком слизистой оболочки между ними создает характерную картину «бульжной мостовой», что хорошо заметно при эндоскопическом исследовании. В патологический процесс вовлекаются также и соответствующие отделы брыжейки, она значительно утолщается, ее жировая ткань распространяется на серозную поверхность кишки. Для болезни Крона характерны также частые внекишечные проявления, обусловленные аутоиммунными механизмами. Большую роль в развитии болезни Крона играет также дефицит в кишечнике секреторного IgA.

#### **4.6. ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ОСНОВНЫХ РАССТРОЙСТВ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ**

*Профилактика заболеваний системы пищеварения* включает:

- количественно и качественно полноценное, сбалансированное и разнообразное питание в соответствии с потребностями организма и возрастным периодом;

- соблюдение правильного режима питания (оптимальное распределение суточного рациона в течение дня);

- предупреждение или ограничение действия на организм в целом и систему пищеварения в частности различных патогенных факторов (микроорганизмов, простейших, слишком горячей или холодной пищи, токсических веществ, радиации и др.) неблагоприятных внешних (высоких и низких температур, избыточной влажности или сухости воздуха и др.) и внутренних (конституциональных особенностей, реактивности, резистентности организма) условий;

- использование способов и средств, повышающих резистентность и улучшающих адаптацию как организма в целом, так и системы пищеварения в частности к действию различных патогенных факторов и неблагоприятных условий среды (соблюдение здорового образа жизни, правильное питание, закаливание, прием адаптогенов и т. д.).

*Лечение различных патологических состояний системы пищеварения* включает этиотропный, патогенетический (заместительный, стимулирующий, тормозной, корригирующий), саногенетический и симптоматический принципы терапии.

*Этиотропная терапия* направлена на устранение или снижение патогенного действия причинного фактора и неблагоприятных условий, способствующих её развитию.

*Патогенетическая терапия* призвана разорвать цепь механизмов развития заболеваний системы пищеварения.

*Симптоматическая терапия* направлена на ликвидацию или ослабление разнообразных расстройств (спазмолитики для устранения нарушений моторики, обезболивание).

*Саногенетическая терапия* направлена на восстановление нарушенных структур, функций ЖКТ, усиление метаболических, а также репаративных процессов (применение фитоадаптогенов — женьшеня, элеутерококка), включает санаторно-курортное лечение (вне обострения заболевания).

При лечении патологии пищеварительной системы придерживаются трех принципов «щажения» в питании:

- механического — не употребляют пищу с грубо волокнистой клетчаткой (репа, редиска, брюква, жилистое мясо, мюсли, хлеб с отрубями), полностью исключается жарка на масле;

- химического — избегают продуктов — сильных возбудителей желудочной секреции (алкоголь, газированная вода, цитрусовые фрукты и соки, кофе, черный хлеб, белокочанная капуста, крепкие бульоны);

- термического — недопустима ни очень горячая, ни очень холодная пища (оптимальная температура от 15 до 60 градусов Цельсия). Холодная пища длительно залеживается в желудке.

*Лечение хронического гиперацидного гастрита* включает:

- соответствующую щадящую диету;

- антихеликобактерные средства (амоксциллин, кларитромицин, метронидазол и др.) либо антибиотики, подавляющие размножение других микроорганизмов (фуразолидон и др.);

- лекарства, снижающие кислотность желудочного сока (антациды, антихолинергические средства, блокаторы натрий-калиевой АТФ-азы);

- обволакивающие и вяжущие средства (висмута субцитрат, сукральфат);

*Лечение хронического гипоацидного гастрита* включает:

- соответствующую диету;

- стимулирующие и заместительные средства (желудочный сок, ацидилпепсин и др.);

- лекарства, активирующие трофические процессы (солкосерил, актовегин и др.);

- противовоспалительные препараты (прополис, цикорий и др.);

- иммуномодуляторы (левамизол, интерфероны и др.);

*Лечение язвы желудка и двенадцатиперстной кишки* направлено на подавление кислотно-пептической и хеликобактерной агрессии и повышение защитных возможностей гастродуоденальной слизистой оболочки, достигаемого путем назначения:

- диетического питания;

- средств, снижающих агрессивные свойства желудочного сока: блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов (циметидин и др.), М-холиноблокаторы (атропин, пирензепин и др.), антациды (альмагель, фосфалюгель, гефал и др.); блокаторы протонной помпы (омепразол и др.);

- средств, подавляющих размножение *Helicobacter pylori* и способствующих его элиминации из организма (антибактериальные химиопрепараты);

- средств, повышающих защитные свойства слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки (алюминия фосфат и др.);

- средств, улучшающих кровоток и регенерацию слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки (актовегин, солкосерил и др.)

При лечении энтеритов, энтероколитов необходимо соблюдать диету, снижать агрессивность кислотно-пептического фактора путем применения  $M_1$ -холиноблокаторов, блокаторов гистаминовых рецепторов, антацидных средств, защищать слизистую оболочку желудка и кишечника. При нарушениях моторики применяют препараты, влияющие на моторику ЖКТ (снижающие, повышающие и регулирующие), слабительные средства, препараты, уменьшающие метеоризм, и противодиарейные средства. При рвоте показано применение противорвотных средств (антагонистов серотониновых рецепторов, антагонистов допаминовых рецепторов, антагонистов  $NK_1$  - рецепторов). Для лечения болезни Крона применяют противовоспалительные средства и иммунодепрессанты — моноклональные антитела (ремикеид). При повышении уровня протеолитических ферментов в крови (острый и хронический панкреатит) показано применение поливалентных ингибиторы протеиназ, аналогов соматостатина.

*Лечение хронического энтерита* предполагает использование:

- соответствующего диетического дробного питания;
- поливитаминов;
- переливаний плазмы, плазмозамещающих растворов, препаратов крови;
- белковых препаратов (энтерально-белковые гидролизаты, парентерально — смеси аминокислот);
- гепатопротекторов (расторопша, силибинин, метионин, урсодезоксихолевая кислота и др.);
- препаратов железа, уменьшающих железодефицитные состояния (железа сульфат и др.);
- средств, нормализующих расстройство водно-солевого обмена (внутривенное введение препаратов калия, магния, кальция и/или натрия);
- препаратов, снижающих метаболический ацидоз;
- препаратов, снижающих метаболический алкалоз;
- средств, купирующих диарею (лоперамид, смекта, соматостатин и др.);
- заместительных ферментных препаратов (панкреатин и др.);
- средств, нормализующих нарушенную моторику кишечника (спазмолитики, холинолитики и др.);
- антибактериальных препаратов;
- пробиотиков и препаратов адсорбирующего действия (для уменьшения и ликвидации дисбактериоза).

*Лечение хронического колита* (комплексное, достаточно сложное и, сожалению, не всегда эффективное) предполагает использование:

- соответствующего диетического дробного питания;
- средств, ослабляющих и ликвидирующих дисбактериоз (бифидобактерин, линекс, бактисубтил, энерол и др.);
- заместительных полиферментных препаратов (панкреатин и др.);
- средств, нормализующих нарушенную моторику кишечника (спазмолитики, холинолитики и др.);
- препаратов, купирующих диарею (лоперамид и др.);

- средств, активизирующих репаративные процессы (анаболики и др.)
- средств, повышающих устойчивость к гипоксии — антигипоксанты (олифен и др.);
- средств, оказывающих антирадикальное и антиперикисное действие — антиоксиданты (витамин Е и др.); средств, стимулирующих иммунитет (левамизол и др.); средств системной энзимотерапии (вобэнзим, флогэнзим), обладающих сочетанными противовоспалительными, иммуномодулирующими, улучшающими реологические свойства крови, эндотелиопротективными и антиоксидантными свойствами.

## РАЗДЕЛ 5 ПАТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

### 5.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

Печень — важнейший орган, обеспечивающий постоянство внутренней среды организма, его компенсаторно-приспособительные реакции. Основной структурно-функциональной единицей печени, определяющей ее специфические функции, являются гепатоциты — паренхиматозные клетки с широким функционально-метаболическим профилем, Особенностями гепатоцитов является их способность к различным видам метаболизма (анаболизму, катаболизму, детоксикации, биотрансформации и т. д.) различных пластических, энергетических и регуляторных веществ. Наряду с гепатоцитами, печень, благодаря наличию большого количества макрофагов (клеток Купфера), лимфоцитов и др., активно участвуют в регуляции клеточного и гуморального специфического и неспецифического иммунитета.

Патология печени включает разнообразные клинические формы и синдромы, характеризующиеся снижением многочисленных ее гомеостатических функций, а именно:

- защитной — барьерной (детоксикационной, фагоцитарной, эндотоксин-элиминирующей);
- участие в процессе пищеварения (образование желчи);
- участие в обмене веществ (белковом, углеводном, липидном, пигментном, минеральном, витаминном);
- участие в реакциях клеточного и гуморального иммунитета;
- участие в процессах поддержании кислотно-основного состояния, гомостаза;
- участие в поддержании нормальной гемодинамики;
- участие в метаболизме гормонов.

Патогенные факторы могут действовать не только непосредственно на те или иные клеточные структуры, ответственные за обеспечение многообразных метаболических процессов, а также на крово- и лимфообращение в печени, но и опосредованно через изменения исполнительных (кровообращения, дыхания, выделения и др.) и регуляторных (нервная, эндокринная, иммунная) систем.

Различные патогенные агенты поступают в печень тремя основными путями:

- воротная вена (токсины кишечника, алкоголь, микроорганизмы);
- общий желчный проток;
- печеночная артерия (лекарственные препараты).

Действие патогенных факторов приводит к нарушению функций печени, направленных на поддержание гомеостаза. Такие расстройства проявляются как в виде самостоятельных заболеваний печени (например, вирусный гепатит), так и в виде печеночных синдромов, определяющих клинику конкретной нозологической формы болезни печени или же сопутствующих заболеваний других органов и систем.

В зависимости от критерия, взятого за основу, нарушения функций печени подразделяются на следующие категории:

- по происхождению: наследственные (первичные) и приобретенные (вторичные);
- по объему (выраженности) повреждения: очаговые и диффузные;
- по выраженности ведущего клинико-патогенетического синдрома: желтухи, портальной гипертензии, асцита, эпителиально-клеточной недостаточности (печеночной комы);
- по клиническому течению: острые и хронические;
- по степени компенсации нарушенных функций: компенсированные и некомпенсированные;
- по степени тяжести: легкие, средней тяжести, тяжелые;
- по степени обратимости патологии: обратимые и необратимые;
- по направленности нарушений: в виде снижения, повышения и извращения функции;
- по преимущественному нарушению структурных элементов: повреждение гепатоцитов, эндотелиоцитов, макрофагов и др., либо их сочетание;
- по характеру и выраженности патологического процесса в печени: в виде воспаления, дистрофии, холестаза, цитолиза, гепатоцеллюлярной недостаточности и смешанные.

**Этиология.** Патологию печени вызывают самые разнообразные этиологические факторы. Среди причин и факторов, вызывающих расстройства многофункциональной деятельности печени, наибольшую значимость имеют:

- биологические агенты (вирусные, бактериальные, грибковые, паразитарные и др.);
- химические агенты, обладающие гепатотропным действием (экзо- и эндогенного происхождения);
- физические факторы (ионизирующие излучения, механическая травма);
- алиментарные факторы (количественно и качественно неполноценное питание, голодание);
- аллергены (экзогенные и аутоаллергены). В последнем случае, в ответ на повреждение гепатоцитов развивается аутоиммунное повреждение печени вследствие появления аутоантигенов и развитие аутоаллергических реакций гуморального и клеточного типа;
- нарушения кровообращения местного и общего характера;
- эндокринные и обменные нарушения в организме;
- опухоли (первичные и метастазы опухолей других органов);
- генетически детерминированные дефекты обмена веществ (ферментопатии) и врожденные пороки развития;

**Патогенез.** В основе различной патологии печени чаще всего лежат такие типовые патологические процессы, как повреждение, воспаление, нарушения периферического кровообращения и микроциркуляции, гипоксия, опухоли и др.

Воздействие этиологических факторов на клетки печени приводит:



- к повреждению мембран гепатоцитов;
- активации свободно-радикальных реакций и процессов ПОЛ;
- активации ферментных систем мембран и лизосомальных гидролаз;
- активации иммунопатологических процессов;
- развитию воспаления.

Перечисленные механизмы индуцируют разрушение клеток печени, выход их содержимого в интерстиций, в том числе различных гидролитических ферментов, что в свою очередь дополнительно потенцирует воспалительные, иммунопатологические и свободнорадикальные реакции. При массивном поражении клеток печени может развиваться выраженная в различной степени метаболическая недостаточность печени, т. е. *печеночная недостаточность*, характеризующаяся частичным или полным нарушением основных функций печени.

## 5.2. ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

*Печеночная недостаточность* представляет собой комплекс нарушений гомеостаза, вызванных нарушениями функций печени, проявляющихся расстройствами интеллекта, психики и моторно-вегетативной деятельности. Она характеризуется снижением одной, нескольких или всех функций печени ниже уровня, необходимого для обеспечения нормальной жизнедеятельности организма. При этом характерной особенностью является неравномерность выпадения той или иной функции и возможность длительной компенсации функционального состояния.

При печеночной недостаточности преимущественно нарушаются следующие функции:

- метаболические;
- защитные (фагоцитарная и антитоксическая);
- экскреторные;
- гемодинамические.

Существует несколько классификаций печеночной недостаточности (в зависимости от критерия, взятого за основу). Различают: *наследственную* и *приобретенную*; *относительную* и *абсолютную* печеночную недостаточность.

Относительная — возникает при первичном повышении нагрузки на печень, когда требования организма по поддержанию гомеостаза превышают функциональные возможности печени.

Абсолютная — развивается при первичном поражении печени.

Относительная недостаточность печени со временем может переходить в абсолютную.

В зависимости от числа нарушенных функций выделяют *парциальную* (частичную) и *тотальную* (нарушение всех функций печени) недостаточность печени.

По длительности заболевания и скорости развития основных симптомов различают:

а) *острую печеночную недостаточность* — клинический синдром, характеризующийся быстро развивающейся (на протяжении суток) печеночной недостаточностью в результате массивного некроза печеночных клеток;

б) *хроническую печеночную недостаточность* — синдром, который формируется в течение нескольких месяцев или лет, и свойственный, как правило, поздним стадиям цирроза печени либо вследствие сосудистого шунтирования.

В зависимости от механизма развития (патогенеза) выделяют такие разновидности печеночной недостаточности, как: *печеночно-клеточная, холестатическая и сосудистая*.

*Печёночно-клеточная печёночная недостаточность* является результатом первичного повреждения гепатоцитов и недостаточности их функции, развивается при дистрофических и некротических поражениях значительных количеств гепатоцитов. В результате нарушаются в различной степени все функции печени.

*Холестатическая (эксреторная) печёночная недостаточность* связана с длительным нарушением желчевыделительной функции печени, оттока желчи, её регургитацией. При этом имеет место нарушение поступления желчи в кишечник. Поражение печени в таких случаях связано с ретроградным давлением скопившейся в желчных протоках желчи, что приводит к разрыву желчных протоков и прямому токсическому действию желчи. Эксcretорная форма печеночной недостаточности моделируется перевязкой желчевыводящих протоков и чаще всего общего желчного протока.

*Сосудистая печёночная недостаточность* имеет место при недостаточном, неадекватном кровотоке и сопровождается часто интоксикацией организма продуктами метаболизма, а также экзогенными веществами, в норме обезвреживаемыми клетками печени. Наиболее частые причины печеночно-сосудистой недостаточности являются портальная гипертензия, ишемия и венозное полнокровие печени.

Сосудистая форма печёночной недостаточности моделируется путём наложения фистул Экка, Экка–Павлова, перевязкой печёночной артерии, воротной и печёночной вен.

*Прямая фистула Экка* накладывается между воротной и нижней полых венами с последующей перевязкой воротной вены выше соустья. В результате наложения фистулы прекращается поступление крови в печень по сосудам системы воротной вены, нарушаются все функции печени.

При наложении *обратной фистулы Экка–Павлова* в отличие от фистулы Экка лигируется не воротная вена, а нижняя полая, после чего активно развиваются коллатерали между сосудами систем воротной и полых вен. Необезвреженная кровь, поступающая из кишечника, напрямую проникает в системный кровоток, минуя печень. В последующем часто проводится экстирпация печени.

После перевязки печёночной артерии может развиваться инфаркт печени, что создаёт условия для инфицирования ткани печени кишечной микрофлорой и прогрессирования печёночной недостаточности. Перевязка всех афферентных сосудов (*девакуляризация печени*) приводит к развитию фульминантной печёночной недостаточности и последующей гибели организма.

К развитию печеночной недостаточности приводят:

– патологические процессы, локализованные в печени и желчевыводящих путях: гепатиты, дистрофии, циррозы, опухоли, паразитарные поражения, генетические дефекты гепатоцитов, желчнокаменная болезнь с явлениями холестаза;

– внепеченочные патологические процессы: шок, сердечная недостаточность, гипоксия, почечная недостаточность, белковое голодание, гипоавитаминозы, эндокринопатии.

Все поступающие в организм вещества обязательно подвергаются в печени адаптивной биотрансформации. Для защиты от постоянной «угрозы» повреждения какими-либо метаболитами, печень имеет несколько механизмов защиты.

Первый, быстрый, механизм гемодинамической защиты. Он состоит в рефлекторном уменьшении кровотока в портальной системе, что приводит к уменьшению всасывания веществ из желудочно-кишечного тракта.

Второй, медленный, метаболический. В основе его лежит изменение биохимической активности гепатоцитов, которое в свою очередь может быть по типу субстратной адаптации или гормональной адаптации. В том случае если механизмы защиты не срабатывают, то развиваются либо воспалительные процессы — гепатиты, либо воспалительно-дистрофические — циррозы. В обоих случаях развивается недостаточность печени, которая проявляется расстройствами энергетического, углеводного, жирового, пигментного обмена, нарушениями желчеобразования, детоксикационной функции, коагулопатиями, эндокринопатиями и др.

Печеночная недостаточность характеризуется признаками расстройств обмена веществ (белкового, липидного, углеводного, витаминов, минеральных веществ) и функций печени.

К основным заболеваниям печени относят:

**Гепатит** (от греч. *hepar* — печень, *itis* — суффикс, означающий воспаление) — воспаление паренхимы печени. Различают:

– *острые гепатиты* — заболевания воспалительной природы, обычно возникают в результате вирусной инфекции (гепатотропными вирусами гепатита) или интоксикации;

– *хронические гепатиты* — диффузное поражение печени, сопровождающееся прогрессирующими деструктивно-дистрофическими нарушениями, обусловленными не только повреждением паренхиматозных клеток, но и мезенхимальных структур, развивающимися, как правило, в результате нелеченых или плохо леченных острых гепатитов.

**Гепатоз** (от греч. *hepar* — печень, *osis* — суффикс, означающий страдание, болезнь) — хроническое заболевание, сопровождающееся дистрофическими изменениями паренхимы печени и наиболее часто развивающиеся под действием гепатотропных химических веществ (медикаментов, наркотиков, алкоголя, промышленных ядов).

**Цирроз** (от греч. *sigros* — оранжевый или цвет загара) печени — хронически протекающий патологический процесс в печени, характеризующийся прогрессирующим повреждением и гибелью гепатоцитов, разрастанием соединительной ткани (фиброзом), замещающей паренхиму, что приводит к нарушению кровотока и недостаточности функции печени.

**Холецистит** (от греч. *chole* — желчь, *kystis* — пузырь, *itis* — суффикс, означающий воспаление) — воспаление слизистой оболочки желчного пузыря; желчных протоков (холангит).

**Холангит** (от греч. chole — желчь, angion — сосуд) — воспаление внутри и внепеченочных желчных протоков, часто сопровождающих холецистит.

**Желчнокаменная болезнь** – заболевание, характеризующееся образованием камней (конкрементов) в желчном пузыре или (и) в протоках.

### **5.3. ОСНОВНЫЕ СИНДРОМЫ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ**

Заболевания, сопровождающиеся недостаточностью печени, характеризуются множественностью и пестротой клинических проявлений, все многообразие которых может быть сведено в следующие основные синдромы:

*Клинико-патофизиологические синдромы:*

- синдром желтухи;
- синдром холестаза;
- холемический синдром;
- синдром нарушенного питания;
- геморрагический синдром;
- синдром портальной гипертензии;
- отечно-асцитический синдром;
- синдром гепато-церебральной недостаточности;
- гепато-эндокринный синдром.

*Клинико-биохимические лабораторные синдромы:*

- иммуно-воспалительный синдром;
- синдром холестаза (экскреторно-биллиарный);
- синдром цитолиза;
- синдром печеночно-клеточной недостаточности (гепато-депрессивный).

#### **5.3.1. СИНДРОМ ЖЕЛТУХИ**

*Желтуха* (от лат. icterus) — симптомокомплекс, характеризующийся желтым окрашиванием кожи и слизистых оболочек и связанный с повышенным содержанием в крови билирубина (свыше 35 мкмоль/л). Желтуха определяется по желтушному окрашиванию кожи и слизистых в результате отложения в них желчных пигментов или по потемнению мочи. Считается, что для появления видимой желтухи уровень билирубина крови должен превысить нормальный, примерно вдвое.

Возникновение желтухи всегда обусловлено нарушением обмена билирубина, который образуется в результате распада гемоглобина эритроцитов и разрушения гема. Обмен билирубина осуществляется в несколько этапов:

– образование непрямого (свободного) билирубина в клетках ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС). 80 % из эритроцитов, 20 % из миоглобина и цитохромов. Ежедневно распадается 1 % эритроцитов и образующих 100–250 мг билирубина. Образующийся неконъюгированный билирубин находится в крови в комплексе с транспортным альбумином;

– захват билирубина гепатоцитами, отделение его от транспортного альбумина, диффузия через мембрану гепатоцита и внутриклеточное перемещение непрямого билирубина в эндоплазматический ретикулум;

– конъюгация билирубина с глюкуроновой кислотой, образование прямого (связанного) билирубина; 15 % всего прямого билирубина образуется в почках, ткани головного мозга, слизистой оболочки кишки — внепеченочная конъюгация билирубина;

– экскреция гепатоцитами прямого билирубина.

Основное количество билирубина выводится через желчь в кишечник, а 10 % в виде уробилиногена обратно всасывается и возвращается в печень. Для развития синдрома желтухи основными факторами являются избыточное образование билирубина, нарушения его захвата и транспорта, накопление в гепатоцитах, нарушения выведения билирубина в составе желчи.

В зависимости от происхождения, локализации патологического процесса механизмов развития, различают три основных вида желтух:

– надпеченочную («гемолитическую»);

– печеночную: паренхиматозную (печеночноклеточную), энзимопатическую и холестатическую;

– подпеченочную («механическую»).

**Надпеченочная (гемолитическая) желтуха.** Возникает в результате повышенного гемолиза эритроцитов и нарушения метаболизма билирубина и не связана с поражением печени. Характеризуется повышенным образованием билирубина. Причинами, приводящими к такому состоянию, могут быть гемолитические яды (фенилгидрозин, мышьяковистый водород, змеиный яд и др.), врожденные и наследственные аномалии эритроцитов и гемоглобина, повреждение эритроцитов различными токсинами и микроорганизмами, аутоиммунные повреждения эритроцитов после переливания несовместимой по групповой принадлежности крови. Освобождающийся при гемолизе гемоглобин в результате окислительно-восстановительной трансформации превращается в билирубин, который образуется в таком большом количестве, что не успевает метаболизироваться и выделиться печенью. Однако желтуха надпеченочного (внепеченочного) происхождения не может быть вызвана только повышенным образованием билирубина. Для ее возникновения необходимо еще понижение секреторной способности печени. Известно, что непрямого билирубин является токсичным веществом. Накопление его в большом количестве в крови может вызвать поражение печеночных клеток и тем самым снизить секреторную желчеобразовательную способность печени.

Гемолитическая желтуха характеризуется накоплением в крови большого количества непрямого (неконъюгированного) билирубина, в связи с неспособностью печени переводить его полностью в связанный (прямой, конъюгированный) билирубин. В кишечник выделяется много прямого билирубина, соответственно образуется больше уробилиногена и появление его в моче, а также стеркобилина. При гемолитической желтухе не происходит накопления в крови желчных кислот и холестерина.

К группе гемолитических желтух относят желтуху новорожденных (физиологическую и патологическую).

Различают несколько вариантов надпеченочной желтухи с различными патогенетическим звеньями:

- гемолиз вследствие повышенного распада эритроцитов;
- шунтовая гипербилирубинемия — при возрастании образования так называемого шунтового билирубина из гемоглобина незрелых форм эритроцитов (например, при неэффективном гемопоэзе при В<sub>12</sub>-дефицитной анемии) или же из гемма таких протеидов, как миоглобин, цитохромы, каталаза, при обширных гематомах и инфарктах;
- при нарушении плазменного транспорта билирубина — при разрыве связи между билирубином и альбумином некоторыми лекарственными препаратами или же нарушении образования билирубин-альбуминового комплекса вследствие снижения уровня альбуминов в крови.

**Печеночная желтуха.** Среди этой группы различают: паренхиматозную, холестатическую и энзимопатическую желтухи.

Развитие паренхиматозной желтухи обусловлено повреждением гепатоцитов при некоторых инфекциях, отравлении фосфором, хлороформом, мышьяком, ядовитыми грибами, суррогатами алкоголя, в результате чего нарушаются процессы захвата (из крови), конъюгации и выведения (в составе желчи) прямого и непрямого билирубина. При этом развивается цитолитический синдром, приводящий к печеночно-клеточной недостаточности.

Холестатическая желтуха (внутрипеченочный холестаза) может наблюдаться как самостоятельное явление, возникающее при нарушении оттока желчи по внутрипеченочным желчевыводящим путям, либо как осложнение цитолитического синдрома, характерного для повреждения гепатоцита (при биллиарном циррозе печени, различных типах вирусных гепатитов).

Энзимопатические желтухи возникают при наследственных пигментных гепатозах, при которых нарушается та или иная фаза внутрипеченочного обмена билирубина, а функции печени, не связанные с обменом билирубина, нарушены незначительно.

Различают три уровня нарушения внутрипеченочного обмена билирубина.

**Предмикросомальный** — нарушение захвата билирубина гепатоцитом. Такие нарушения возникают:

- в результате уменьшения в гепатоцитах содержания транспортных белков, обеспечивающих перенос через мембрану билирубина из крови в клетку (при белковом голодании);
- из-за конкурентного торможения захвата билирубина (медикаменты);
- вследствие генетически детерминированного нарушения структуры мембраны васкулярного полюса гепатоцита.

**Микросомальный** уровень — нарушение конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой в мембране эндоплазматического ретикулума встречается при физиологической желтухе новорожденных, у недоношенных детей, применении ряда препаратов.

*Постмикросомальный* уровень — нарушение экскреции билирубина из гепатоцита в желчевыводящие пути. Развивается, в частности, при изменении проницаемости билиарной части мембраны печеночной клетки, цитолизе гепатоцитов, разрыве желчных канальцев, внутрипеченочном холестазах.

**Подпеченочная (механическая, обструктивная) желтуха.** Развивается из-за затруднения оттока желчи из печени в следствие:

- механических препятствий току желчи (нарушение желчевыделения в результате обтурации желчных протоков камнями, их сдавление опухолями, увеличенными лимфоузлами);

- дискинезий желчного пузыря и протоков в результате нарушения нервной и гуморальной регуляции.

Повышение давления в желчных путях выше 250–270 мм вод. ст. приводит к разрыву желчных капилляров, наполнению печеночных клеток желчью и их гибели. Желчь поступает в лимфатические капилляры, а оттуда в кровь. Для данного вида желтухи характерно наличие в крови как прямого (конъюгированного), так и непрямого (неконъюгированного) билирубина, а также содержания всех составных частей желчи, обладающих токсическими свойствами (желчные кислоты, холестерин и др.). Прямой билирубин появляется в крови результате перерастяжения и разрыва желчных капилляров, непрямой — нарушения превращения непрямого в прямой.

Поступление желчи в кровь обуславливает цвет кожи и слизистых оболочек, повышение в крови уровня желчных кислот (холемия), выделение значительного количества желчных кислот и билирубина с мочой (холеурия и билирубинурия), нарастающую гиперхолестеринемию с отложением холестерина в коже (формирование ксантом). Моча становится темного цвета (цвета пива). При обтурационной желтухе кал обесцвечен, т. к. желчные пигменты не поступают в кишечник. Имеет место гипо- или ахолия — снижение или отсутствие желчных пигментов в кале.

Важнейшим проявлением желтухи, позволяющим судить о ее патогенезе, является повышение уровня билирубина крови. Различают прямую и непрямую гипербилирубинемию.

**Прямая гипербилирубинемия** — повышение содержания несвязанного билирубина (неконъюгированного с глюкуроновой кислотой) может быть обусловлена:

- повышенным образованием билирубина (гемолиз, неэффективный гемопоэз);

- нарушенным захватом билирубина гепатоцитами (наследственные синдромы Жильбера, Криглера–Найяра и др., конкуренция с медикаментами, застойная сердечная недостаточность);

- нарушением конъюгации билирубина (наследственные синдромы, желтуха новорожденных);

**Непрямая гипербилирубинемия** — повышение содержания связанного билирубина (конъюгированного с глюкуроновой кислотой), как правило, вызвана:

- нарушением канальцевой экскреции (повреждение гепатоцитов, внутрипеченочный холестаз, наследственные нарушения транспорта связанного билирубина — синдромы Дабина–Джонсона, Ротора);

– повреждением желчных протоков (первичный билиарный цирроз, опухоли).

*Холемический синдром.* В основе развития данного синдрома лежит холемия. Холемиа (от греч. *chole* — желчь, *haima* — кровь, т. е. желчекровие) — повышение содержания в крови составных частей желчи. Отмечается как при механической, так и при печеночной желтухе и связан с общетоксическим действием компонентов желчи на нервную систему, сосудодвигательный центр, водитель сердечного ритма, сосудистый тонус, кожные рецепторы и др. Основные проявления:

- брадикардия и гипотония;
- общая астения, раздражительность, сменяющаяся депрессией, сонливость днем и бессонница ночью, головные боли, повышенная утомляемость;
- кожный зуд.

### 5.3.2. СИНДРОМ ХОЛЕСТАЗА

Под холестазом понимают нарушение синтеза, секреции и оттока желчи, недостаточное выделение всех или основных компонентов желчи. Понятие холестаза используется в следующих аспектах:

*Функциональный аспект* — когда холестаз обусловлен нарушением канальцевого тока желчи и снижением печеночной экскреции воды и органических анионов (билирубина, желчных кислот);

*Морфологический аспект* — холестаз обусловлен накоплением желчи в гепатоцитах и желчных путях;

*Клинический аспект* — когда холестаз вызван задержкой в крови компонентов, в норме экскретируемых в желчь.

Различают внутripеченочный холестаз — печеночно-канальцевый (внутридольковый) и протоковый (междольковый), а также внепеченочный холестаз (нарушения оттока желчи, вызванный механическими факторами)

В *патогенезе* холестаза важную роль играет снижение текучести мембран гепатоцитов. Сниженная мембранная текучесть и аналогично сниженная капиллярная проницаемость обычно связаны с повышенным содержанием холестерина, изменением соотношения фосфолипиды/холестерин, что чаще бывает при эстрогенной форме холестаза.

При внутripеченочном холестазае снижение текучести мембраны ведет к уменьшению активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФ-азного насоса, локализованного на мембранах гепатоцитов. Эта транспортная система может изменяться под влиянием бактериальных токсинов. Вследствие этого изменяется электрохимический потенциал мембраны, что приводит к нарушению натрий-зависимого транспорта желчных кислот.

В развитии внутripеченочного холестаза существенную роль играет повреждение микрофиламентов, которые образуют скопления вокруг капиллярных мембран. Кроме того, нарушаются межклеточные контакты, что приводит к забросу желчи в синусоиды. Дисфункция микротрубочек нарушает внутриклеточный транспорт желчных кислот.

Установлена важная роль антигенов — главного комплекса гистосовместимости HLA II класса клеточных иммунных реакций и повреждающего эффекта



цитокинов в развитии междолькового холестаза при первичном билиарном циррозе печени. Таким образом, можно выделить следующие факторы патогенеза холестаза:

- увеличение содержания холестерина в мембранах гепатоцитов;
- нарушение текучести и проницаемости мембран гепатоцитов;
- снижение активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФ-азного насоса мембран гепатоцитов;
- нарушение натрий-зависимого транспорта желчных кислот;
- повреждения элементов цитоскелета гепатоцитов.

#### **Основные проявления холестаза:**

- нарушение выведения холестерина с желчью — развивается гиперхолестеринемия;
- нарушение выведения прямого (конъюгированного) билирубина — проявляется желтухой;
- нарушение выведения желчных кислот — проявляется кожным зудом и приводит к нарушению всасывания жирорастворимых витаминов (А, К, Е, Д) и развитию их дефицита с соответствующими клиническими проявлениями, в частности:
  - гиповитаминоз А — проявляется «куриной слепотой», гиперкератозом,
  - гиповитаминоз К — снижение уровня протромбина, геморрагическим диатезом,
  - гиповитаминоз Е — характерны репродуктивные нарушения и мышечная слабость,
  - гиповитаминоз Д — остеомалация, переломы.

Кроме того, установлено, что холестаз — важнейший способствующий фактор камнеобразования и развития желчнокаменной болезни.

Для печёночной недостаточности характерно нарушения различных метаболических функций печени и обмена веществ.

*Нарушения обмена белков.* При патологии печени проявляется в изменениях синтеза белков и их расщепления, дезаминирования и декарбоксилирования, образования мочевины, креатинина — конечных продуктов белкового обмена. Нарушения конечных этапов белкового обмена приводит к увеличению остаточного азота крови (азот мочевины, аминокислот) и аммиака — важнейших показателей тяжести печеночной недостаточности. Нарушение синтеза гепатоцитами альбуминов проявляется гипоальбуминемией и диспротеинемией. Гипоальбуминемия способствует развитию отёков и формированию асцита (в условиях повышения давления крови в сосудах воротной вены).

Торможение синтеза белков системы гемостаза (фибриногена, проконвертина, проакцелерина, протромбина, факторов Кристмаса и Стюарта–Прауэр, антикоагулянтных белков С и S) приводит к гипокоагуляции, способствует развитию геморрагического синдрома (кровоизлияний в ткани, кровотечений).

*Нарушения углеводного обмена* заключается в снижении активности процессов синтеза и расщепления гликогена, а также глюконеогенеза, что приводит к развитию гепатогенной гипогликемии. Это может быть следствием различных

ферментопатий, вызванных патологическими процессами в печени или повышением деградации ферментов, например, при белковом голодании, при изменении нейрогуморальной регуляции энзиматических процессов.

Уменьшение содержания гликогена приводит к недостаточной продукции из него глюконовой кислоты, и как следствие, к недостаточности обезвреживающей функции печени. Напротив, при многих наследственных ферментопатиях наблюдается повышенное отложение гликогена в ткани печени, разрастание соединительной ткани и формируется гликогеноз.

*Нарушения обмена липидов* при поражении печени в связи с дефицитом желчных кислот при патологии желчеобразования и желчевыделения проявляется в расстройстве процессов синтеза и распада и всасывания в кишечнике жирных кислот, нейтральных жиров, фосфолипидов, холестерина и его эфиров.

Снижение образования фосфолипидов, ослабленное окисление жирных кислот и повышенное поступление эндогенных липидов в печень приводят к жировой инфильтрации печени (жировая дистрофия, жировой гепатоз), что наблюдается, например, при отравлении некоторыми промышленными ядами и лекарственными препаратами, алкоголем. Патология печени сопровождается также усиленным образованием КТ.

Нарушение синтеза в печёночных клетках ЛПНП и ЛПОНП (обладающих атерогенными свойствами), а также ЛПВП (оказывающих антиатерогенное действие) может сопровождаться развитием липидной дистрофии печени (жирового гепатоза).

*Нарушения обмена гормонов и БАВ* при патологии печени проявляется нарушением синтеза гормонов и их транспортных белков, изменяются процессы инактивации гормонов и БАВ (дезаминирование серотонина и гистамина). Так, нарушение образования тирозина из фенилаланина в печени приводит к уменьшению продукции в организме йодсодержащих гормонов щитовидной железы и КА. Изменение образования транспортного белка транскортина ведёт к формированию относительной недостаточности глюкокортикоидов. Патологические процессы в печени, при которых нарушается инактивация таких гормонов, как тироксин, инсулин, кортикостероиды, половые гормоны, ведут к сдвигам их содержания в крови и развитию соответствующей эндокринной патологии.

*Нарушения водно-электролитного обмена* при патологии печени связано с расстройствами синтеза транспортных белков (трансферрина, церулоплазмينا), процессов депонирования микроэлементов. В крови отмечается гиперкалиемия, метаболический или смешанный ацидоз. В клетках органа также увеличивается содержание ионов натрия, кальция и водорода (внутриклеточный ацидоз).

Нарушения обмена веществ лежат в основе развития *синдрома нарушенного питания*, проявляющегося ухудшением аппетита, тошнотой, болями в животе, неустойчивым стулом, похуданием, анемией.

*Геморрагический синдром* — появление кровоизлияний и кровоподтеков на коже и в подкожной клетчатке, кровоточивости десен, носовых кровотечений и др. В основе патогенеза данного синдрома лежат следующие факторы:

– снижение синтеза факторов свертывания крови, связанное с подавлением белково-синтетической функции печени;

– повышенное потребление факторов свертывания. Выделение из поврежденных клеток печени в кровь тромбопластических веществ ведет к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови с фибринолизом и образованием тромбов. Эти процессы требуют повышенного количества факторов свертывания крови, в результате чего развивается коагулопатия потребления;

– уменьшение количества тромбоцитов, чаще всего связанное с гиперспленизмом;

– повышенная проницаемость сосудистой стенки под влиянием токсических веществ в норме обезвреживающихся печенью.

*Нарушения гемодинамики при патологии печени* связаны с расстройствами функций, участвующих в поддержании нормального кровообращения. Известно, что печень обеспечивает:

– коллекторную функцию — через печень проходит 30–35 % МОК, что составляет 1,5–1,8 л/мин;

– депонирование крови — в печени может находиться до 700 мл крови, временно выключенной из кровообращения;

– участие в поддержании тонуса кровеносных сосудов (синтез ангиотензиногена и других белков-предшественников БАВ).

Нарушение гемодинамических функций печени может привести к развитию артериальной гипотензии или синдрома портальной гипертензии.

Развитие печеночного гипотензивного синдрома обуславливается снижением синтеза ангиотензиногена (субстрат для образования ангиотензина II) пораженными патологическим процессом гепатоцитами, а также гипотензивным влиянием желчных кислот.

### 5.3.3. ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

*Портальная гипертензия* — стойкое повышение давления в сосудах портальной системы свыше 250–300 мм вод. ст. В норме у здорового человека портальное давление составляет 70–150 мм вод. ст. (4,5–10 мм рт. ст.). Главным звеном в патогенезе портальной гипертензии является застой крови в системе воротной вены. Давление в воротной вене не является величиной постоянной. Оно увеличивается при вдохе и уменьшается при выдохе, значительно повышается при наполнении желудка и т. п. Внезапное быстрое и значительное повышение портального давления по аналогии с тем, что наблюдается при гипертонической болезни, получило в литературе название «*портального гипертонического криза*».

Причин портальной гипертензии много. С учетом локализации блока портального кровообращения выделяют следующие виды портальной гипертензии: *внутрипеченочную* (наиболее частой ее причиной является цирроз печени, реже — опухоли или фиброз органа) и *внепеченочную*, обусловленную затруднением оттока крови по печеночным венам. Последняя, в свою очередь, может быть над- и подпеченочной. *Надпеченочная форма* портальной гипертензии развивается при сердечной декомпенсации правожелудочкового или смешенного типа, болезни Хиари (тромбоз печеночных вен), синдроме Бадда–Хиари (тромбоз нижней по-

лой вены на уровне печеночных вен), слипчивом перикардите. *Подпеченочная форма* связана с блокадой портального кровотока на уровне воротной вены.

Главной причиной повышения портального давления при циррозах печени является облитерация значительной части мелких сосудов печени, а также сдавление названных сосудов разрастающейся соединительной тканью. Главным звеном патогенеза портальной гипертензии является застой крови в системе воротной вены.

Симптомами портальной гипертензии являются варикозное расширение вен передней брюшной стенки («саруп межуае»), асцит и спленомегалия. Одновременное их наличие не обязательно, полная триада встречается примерно в 9–12 % случаев.

Наиболее ранней компенсаторно-приспособительной реакцией, направленной на разгрузку бассейна воротной вены, при хроническом затруднении продвижения крови по воротной вене (значит, и при циррозе печени) является *развитие коллатерального кровообращения* за счет расширения предсуществующих анастомозов и образования новых.

Коллатеральное кровообращение — важная особенность портального кровообращения при циррозе; оно осуществляется не только по внутрипеченочным шунтам, но и по внепеченочным портокавальным анастомозам. Значительная часть крови при этом проходит через печень, минуя активную паренхиму. «Бесполезный кровоток» через печень может составлять свыше 50 % крови, поступившей по печеночной артерии и портальной вене.

Кровообращение в обход активной паренхимы значительно ухудшает метаболизм печеночных клеток, приводит к периодической бактериемии и эндотоксикемии с лихорадочными эпизодами, а также печеночной энцефалопатии и коме.

Таким образом, наряду с компенсаторно-приспособительным значением (разгрузка портального бассейна и предотвращение общих гемодинамических нарушений в организме), функционирование такого рода анастомозов имеет последствия и отрицательного характера:

- способствует сбросу большого количества не обезвреженной печенью крови в общее кровеносное русло и развитие эндогенной интоксикации организма, энцефалопатии и комы;

- создает угрозу пищеводного кровотечения;

- в результате шунтирования кровотока печеночные клетки выключаются из функционирования, бездеятельность ведет к атрофии клеток печени, что усугубляет структурно-функциональные нарушения органа.

Застой крови в органах брюшной полости приводит к нарушениям их функций, расстройствам общей гемодинамики и сопровождается скоплением жидкости в брюшной полости (развитием асцита).

Спленомегалия как следствие повышения давления в селезеночных венах как и в венах портального бассейна проявляется ускоренным кроворазрушением, что приводит к укорочению продолжительности жизни форменных элементов крови, развитию анемии и тромбоцитопении (гиперспленизм).

*Отечно-асцитический синдром* возникает при прогрессировании печеночной недостаточности.

Патогенез данного синдрома сложен и зависит от взаимодействия нескольких факторов: расстройств гормональной и нервно-гуморальной регуляции, обусловленных гемодинамическими сдвигами и нарушением водно-электролитного равновесия, развивающейся портальной гипертензией.

Ведущими звеньями патогенеза являются следующие:

- гемодинамический — повышение портального давления, вызывающее повышенную транссудацию через стенки синусоидов печени;
- понижение онкотического давления в связи гипопроteinемией (гипоальбуминемия), связанное с нарушением белковосинтетической функции печени;
- увеличение лимфообразования в печени;
- включение РААС и связанная с этим задержка натрия и воды в организме;
- усиленная выработка АДГ гипофиза как результат снижения эффективного объема плазмы;
- повышение проницаемости сосудов в результате гипоксии и эндогенной интоксикации;
- накопление гистаминаподобных и других вазоактивных веществ (монооксид азота и др.) приводит к вазодилатации, отеку.

Основные звенья патогенеза осложнений печеночной недостаточности представлены в табл. 7.

Таблица 7

**Патогенез осложнений печеночной недостаточности**

<b>Осложнения</b>	<b>Патогенез</b>
Азотемия	Снижение ОЦК. Острый тубулярный некроз, гепаторенальный синдром
Отек мозга	Нарушение сосудистой проницаемости, циркулирующие токсины
Желудочно-кишечные кровотечения	Эрозивный гастрит, отягощенный коагулопатией и портальной гипертензией
Гипоксемия	Сброс крови справа налево, некардиогенный отек легких
Гипотензия	Снижение сосудистого сопротивления, сепсис, желудочно-кишечные кровотечения
Ацидоз	Сниженная перфузия тканей, сниженный печеночный клиренс органических кислот
Алкалоз	Гипервентиляция (преимущественно центрального генеза)
Гипокалиемия, гипонатриемия	Нарушения функции почек, сниженный печеночный клиренс свободной воды, применение жидкостей; нарушения функции ЖКТ, потеря калия
Гипогликемия	Сниженный гликогенолиз и глюконеогенез

*Гематологические аспекты патологии печени.* При поражении печени может иметь место:

- нарушение эритропоэза, развитие анемии;
- появление патологических форм эритроцитов (гипохромные эритроциты, обусловленные дефицитом железа, эхиноциты, шпоровидные клетки — акантоциты и др.);
- усиление гемолиза (сокращение продолжительности жизни эритроцитов);
- увеличение объема плазмы;
- костномозговая недостаточность;
- лейкопения и тромбоцитопения.

*Гепато-эндокринный синдром* (синдром эндокринных расстройств), связан с нарушением метаболизма ряда гормонов (нарушение инактивации глюкокортикоидов, тироксина, АДГ, альдостерона, эстрогенов, инсулина) и ведет к снижению либидо, атрофии яичек, бесплодию, гинекомастии, атрофии молочных желёз, матки, нарушению менструального цикла. Возможно развитие СД и вторичного альдостеронизма. Развитие эндокринной патологии может быть обусловлено накоплением эстрогенов или снижением их инактивации, нарушением функций гипофиза, накоплением в организме вазоактивных веществ.

*Синдром гепатоцеребральной недостаточности* возникает в результате нарушений антитоксической функции печени и сопутствующей гипогликемии. Основные его проявления:

- эмоционально-психические расстройства — чередование эйфории и депрессии, бессонница ночью, сонливость днем, головная боль, головокружение;
- нарушения сознания – развитие ступора, спутанность сознания;
- печеночная кома.

#### **5.3.4. ПЕЧЕНОЧНАЯ КОМА**

*Печеночная кома* (от греч. кома — сон) — крайняя степень функциональной печеночно-клеточной и (или) сосудистой недостаточности печени, характеризующаяся наличием гепатоцеребрального синдрома или расстройств сознания, связанного с накоплением в организме церебротоксических веществ (аммиака, фенолов, индола, аминов и др.), нарастающим метаболическим ацидозом, приводящих к прямому повреждению клеток и тканевых структур различных органов (печени, почек, сердца, особенно ЦНС). Выделяют два варианта патогенеза развития печеночной комы

– печеночно-клеточная (эндогенная) кома возникает при массивном некрозе паренхимы печени, когда существенно снижается ее гомеостатическая и барьерная функции;

– шунтовая (сосудистая, экзогенная) разновидность комы возникает как следствие тяжелого поражения печени склеротического (цирротического) характера, сопровождающегося развитием портальной гипертензии, ведущей к развитию portoкавальных анастомозов и «сбрасыванию» крови, минуя печень общий кровоток.

В основе развития печеночной комы лежат несколько взаимосвязанных механизмов:

- гипогликемия;
- тяжелый ацидоз;
- интоксикация организма продуктами белкового и липидного метаболизма;
- нарушения аминокислотного и белкового обмена;
- гипоксия смешанного характера.

При печеночной недостаточности в крови накапливаются токсические вещества, в частности и аммиак, продукты окисления аминокислот в кишечнике (фенол, индол, амины и др.), производные молочной и пировиноградной кислот (ацетон), низкомолекулярные жирные кислоты (масляная, капроновая и др.), ко-

торые обладают прямым повреждающим действием на клеточно-тканевые структуры организма. Токсические факторы, кроме того, могут опосредованно усиливать повреждение клеточно-тканевых структур различных органов через генерализованные нарушения системной и регионарной гемодинамики, микроциркуляции, внешнего и внутреннего дыхания, гемостаза. Так как целый ряд церебротоксических веществ (низкомолекулярные жирные кислоты, соединения аммиака с глютаминовой или альфа-кетоглутаровой кислотами) являются ложными нейромедиаторами, т. е. накапливаясь, могут заменять нормальные медиаторы нервной системы либо нарушать их образование из предшественников и нарушать синаптическую передачу.

В результате нарастающей астенизации организма таких больных возникают разнообразные прогрессирующие нервно-психические нарушения, угнетается условно- и безусловнорефлекторная деятельность, возникают судороги, бред, спутанность и потеря сознания, появляется «печеночный» запах изо рта. Исходом печеночной комы может быть гибель организма.

#### **Клинико-биохимические печеночные синдромы**

*Синдром цитолиза.* Повышение в сыворотке: активности АсАт, АлАт, ЛДГ общей и ЛДГ<sub>4-5</sub>, Ф-1-Ф-альдолазы, сорбитолдегидрогеназы, орнитинкарбамоилтранс-феразы, глутаматдегидрогеназы, билирубина, главным образом, конъюгированного, содержание железа и витамина В<sub>12</sub>.

*Синдром холестаза (экскреторно-билиарный).* Повышение в сыворотке активности щелочной фосфатазы, содержания билирубина, холестерина.

*Синдром гепатоцеллюлярной недостаточности.* Снижение в сыворотке активности холинэстеразы (бутирилхолинэстеразы), содержания протромбина, холестерина, альбумина, глюкозы и повышение в сыворотке билирубина.

*Воспалительный синдром (мезенхимально-воспалительный).* Повышение в сыворотке: концентрации глобулинов (иногда гиперпротеинемия); изменение белково-осадочных проб (показатель тимоловой пробы) и др.

### **5.4. ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ОСНОВНЫХ СИНДРОМОВ И ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

Профилактика включает:

– полноценное, сбалансированное питание, адекватное потребностям организма;

– правильный режим питания;

– предупреждение действия на организм различных патогенных факторов.

Лечение заболеваний печени включает этиотропные, патогенетические и симптоматические принципы. Лечение острых гепатитов:

– срочная госпитализация, постельный режим, диетотерапия (исключение жирной пищи, увеличение доли растительной пищи, питье минеральных вод);

– парентеральное введение глюкозы, электролитов, антиоксидантов, поливитамины, гепатопротекторов, антигистаминных препаратов, глюкокортикоидов, аскорбиновой кислоты;

– при токсических гепатитах – гемодиализ, гемосорбция, другие методы дотоксикации;

– диспансерное наблюдение в течение 1 года, охранительный режим и диета в течение 3-6 месяцев.

При аутоиммунном гепатите показаны противовоспалительные и иммуносупрессорные средства. Больные подлежат диспансерному наблюдению с соблюдением режима труда, ограничением физических и эмоциональных перегрузок.

Лечение цирроза:

– щадящий полупостельный режим с ограничением физических нагрузок, исключение алкоголя и гепатотоксических веществ, психотерапия, диета с ограничением белков и поваренной соли;

– комплексная терапия — поливитамины, гепатопротекторы, препараты крови и кровезаменители, средства дезинтоксикации.

Лечение холецистита:

– диета;

– антибактериальные препараты (этиологический принцип);

– желчегонные средства (компонент патогенетического принципа);

– спазмолитики (симптоматический, патогенетический принципы);

– при наличии камней в желчном пузыре, наряду с консервативными методами, используются хирургическое лечение (холецистэктомия), литотрипсия (дробление камней).

Лечения желчнокаменной болезни:

– хирургическое лечение (холецистэктомия);

– литотрипсия (раздробление камней ультразвуком);

– хелотерапия (медикаментозное растворение холестериновых камней).



## РАЗДЕЛ 6 ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК

### 6.1. НЕФРОПАТИИ: ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПОЧКАХ

Почки относятся к жизненно важным органам, осуществляющим сохранение постоянства внутренней среды организма — гомеостаза, обеспечивая поддержание на оптимальном уровне объема внеклеточной жидкости и осмотическую концентрацию (изоволемию и изотонию), ионный состав (изотонию), поддержание рН внутренней среды организма. Почки обеспечивают также выведение из организма продуктов азотистого обмена, различных гормонов, а также чужеродных веществ (лекарственные вещества, яды и пр.). Они выполняют наряду с экскреторной и инкреторную функцию — в почечной ткани образуется ряд важных биологических субстанций системного и локального действия (ренин, эритропоэтин, кинины, ПГ, брадикинин), участвующих в регуляции сосудистого тонуса и эритропоза, с чем связана высокая частота развития гипертензивного и анемического синдромов при патологии почек.

Патология почек проявляется различными видами нефропатий (nephropathia, от греч. nephros — почка, pathos — страдание, болезнь). Термин «нефропатия» используют для обозначения различных поражений почек, в том числе воспалительного, дистрофического и опухолевого характера.

Большая тяжесть и высокая летальность больных с патологией почек обусловлены нарушениями различных видов гомеостаза, адаптации организма и его резистентности.

**Нефропатия** представляет собой нарушение работы почек вследствие поражения клубочкового аппарата и паренхимы почек различной этиологии.

К нефропатиям могут привести:

- механическое повреждение почек;
- камни, опухоли, вызывающие нарушение оттока мочи, повышение внутрипочечного давления, атрофию почечной паренхимы;
- интоксикации мышьяком, сулемой, свинцом, лекарственными препаратами (антибиотики, сульфаниламиды, рентгеноконтрастные вещества);
- нарушения почечного кровообращения при шоке, гипотензии, кровопотерях, артериолосклерозе почек либо их ишемии;
- биологические факторы: бактерии, вирусы и антигены;
- аутоантитела (при аутоиммунных заболеваниях), повреждающие базальную мембрану почечных клубочков;
- наследственная патология. При врожденных тубулопатиях (энзимопатиях) наблюдается поражение эпителия почечных канальцев и нарушение процессов реабсорбции веществ (изолированные и комбинированные тубулопатии).

В настоящее время нет единого подхода к классификаций нефропатий. Различными специалистами разработаны и используются классификации, учитывающие преимущественно морфологические, этиологические, патогенетические,

клинические и другие критерии разграничения нефропатий с акцентом на одном или нескольких признаках:

- на преимущественном поражении каких-либо структур (с выделением, например, гломерулопатий или тубулопатий);
- на причинах, вызывающих нефропатии;
- на механизмах развития нефропатий;
- на характере лечебных воздействий («хирургические», «терапевтические» заболевания почек) и т. д.

Учитывая это, ниже рассматриваются нефропатии и характеризуются отдельные группы типовых форм патологии почек с указанием их происхождения и механизмов развития.

Вся почечная патология делится на несколько основных патогенетических групп:

- *иммунно-воспалительная* (гломерулонефриты первичные и вторичные);
- *инфекционно-воспалительная* (пиелонефриты);
- *обменные поражения* (подагра, сахарный диабет);
- *сосудистые поражения* (артериальная гипертензия);
- *ишемические поражения* (атеросклеротическое поражение почечных артерий);
- *опухоли*;
- *врожденные аномалии* (поликистоз).

#### **Виды почечной патологии по их происхождению**

По происхождению нефропатии подразделяют на первичные и вторичные, наследственные и приобретенные, внутриутробные и постнатальные.

*Первичные* (наследственные, врожденные) виды нефропатий:

- аномалии развития почек (числа, формы, макро- и микроструктуры);
- дисфункции почечных канальцев (тубулопатии):

1) структурные или метаболические дефекты разных отделов канальцев почек, реабсорбции, секреции и экскреции — наследственный фосфатный почечный диабет, наследственная остеодистрофия;

2) недостаточность ферментов, обеспечивающих активный мембранный транспорт (энзимопатии) — неселективные дефекты систем канальцевого транспорта (синдром Фанкони); селективные дефекты систем канальцевого транспорта: болезнь Хартнупа, цистинурия, аминокацидурия; почечная глюкозурия, и др.;

3) изменения чувствительности рецепторов - клеток тубулярного эпителия к действию гормонов — нефрогенный несахарный диабет (понижена чувствительность канальцевого эпителия к вазопрессину);

– генетически обусловленные системные заболевания: семейная нефропатия с глухотой или без глухоты, семейная почечная дистрофия, цистиноз, болезнь Вильсона и др.

*Вторичные* (приобретенные) виды нефропатий:

– самостоятельная патология клубочков, канальцев, интерстиция и сосудов почек инфекционного, иммуноаллергического, посттравматического и опухоле-

вого генеза: гломерулонефриты, нефрозы — нефриты, вторичный васкулит, доброкачественные и злокачественные опухоли почек;

– сопутствующая (сателлитная) патология почек при амилоидозе, системных коллагенозах, сердечно-сосудистых заболеваниях, эндокринопатия и др.

По природе причины вторичных нефропатий подразделяют на биологические, химические, физические и психогенные.

Биологические причины:

– инфекционного происхождения — микробного, паразитарного, грибкового, протозойного (например, пиелонефриты, эхинококкоз, актиномикоз почек);

– иммуноаллергического генеза (гломерулонефриты, иммуноаллергические нефропатии и др.).

Химические факторы: хлороформ, четыреххлористый углерод, соли тяжелых металлов, лекарственные препараты (антибиотики, сульфаниламиды, салицилаты и др.).

Физические факторы: ионизирующая радиация, высокая и низкая температура окружающей среды, травмы почек.

Психогенные факторы — факторы, вызывающие стойкое психоэмоциональное напряжение, невроз.

Повреждающие факторы действуют на почки прямо или опосредовано.

При *прямом (непосредственном) влиянии* патогенных факторов могут страдать:

– паренхима почек (корковое и мозговое вещество);

– интерстициальная ткань;

– кровеносные и лимфатические сосуды;

– юкстагломерулярный аппарат и другие структуры, синтезирующие разнообразные БАВ (ренин, эритропоэтин и др.).

*Опосредованное действие патогенных факторов* на почку реализуется через нарушение деятельности различных регуляторных и исполнительных систем, в том числе мочевыводящих структур.

### **Основные клинические проявления патологии почек**

*Малые почечные синдромы:* мочевого, артериальной гипертензии, отечный.

*Большие почечные синдромы:* нефротический, остроснефротический, почечной недостаточности (острой, хронической).

*Неспецифические проявления:*

– повышенная утомляемость, слабость, плохой аппетит, снижение переносимости физической нагрузки;

– субфебрилитет;

– нерезко выраженные острофазовые показатели крови (СОЭ, нейтрофилия, гипергаммаглобулинемия, гиперфибриногенемия);

– умеренное повышение активности антистрептолизина О, антигиалуронидазы, антистрептокиназы.

При развитии той или иной патологии почек нарушаются различные их гомеостатические функции, среди которых особое место занимают расстройства экскреторной функции почек.

## 6.2. ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Нарушения мочеобразования возникают в результате расстройств одного, нескольких или всех основных процессов, постоянно осуществляющихся в почках:

- фильтрации плазмы крови в клубочках нефронов;
- реабсорбции (активного и пассивного транспорта воды, ионов, различных веществ из первичной мочи в кровь);
- экскреции (выделения воды, ионов и веществ из крови в просвет канальцев);
- секреции (транспорта ионов и различных веществ из клеток эпителия канальцев и клеточно-тканевых структур, главным образом коркового слоя почек в просвет канальцев).

### 6.2.1. НАРУШЕНИЯ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

Скорость клубочковой фильтрации зависит от состояния проницаемости клубочкового фильтра и уровня эффективного фильтрационного давления, а проницаемость клубочкового фильтра — от размера пор в базальной мембране и от размера щелей, образуемых ножками подоцитов. Эффективное фильтрационное давление определяется разностью между гидростатическим давлением крови в капиллярах клубочков и суммой онкотического кровяного давления и внутрпочечного давления (внутри капсулы Шумлянско-Боумена). Исходя из этого, рассмотрим основные механизмы, приводящие к нарушениям процессов фильтрации в почечных клубочках. Нарушения клубочковой фильтрации плазмы крови могут быть в виде снижения или увеличения объема ультрафильтрата (первичной мочи).

*Снижение клубочковой фильтрации* плазмы крови вплоть до полного прекращения мочеобразования имеет место:

– при снижении гидростатического давления крови на стенку капилляров клубочков менее 35–40 мм рт. ст. при падении системного АД крови ниже 80 мм рт. ст. (вследствие шока, коллапса, сердечной недостаточности, уменьшения ОЦК при кровопотерях);

– повышении онкотического давления плазмы крови выше 25–30 мм рт. ст. вследствие гемоконцентрации при дегидратации, инфузии коллоидных растворов, заболеваниях, сопровождающихся гиперпротеинемией;

– спазме приносящих почечных артериол или органических изменениях почечных артерий и внутрпочечных сосудов (атеросклероз, неспецифический артериит и др.);

– повышении давления первичной мочи в капсуле Шумлянско-Боумена свыше 10–20 мм рт. ст. при замедлении реабсорбции жидкости в проксимальных канальцах, закупорке просвета канальцев некротизированным эпителием, обструкции мочевыводящих путей (сгустки, камни, опухоли);

- уменьшении площади фильтрующей поверхности клубочков при различной патологии почек из-за снижения количества функционирующих нефронов;
- снижении проницаемости мембраны клубочков из-за ее утолщения и уменьшение числа диаметра ее пор при воспалительных заболеваниях почек с поражением клубочков (хроническом гломерулонефрите, сахарном диабете).

*Увеличение клубочковой фильтрации* и интенсивности диуреза возникает вследствие:

- повышения гидростатического давления крови в клубочковых капиллярах, наблюдаемое при гипергидратации, гиперволемии, расширении приносящих артериол клубочков под влиянием различных вазодилататоров, возрастания тонуса гладкой мускулатуры отводящих артериол клубочков в связи с нервно-рефлекторными и гуморальными влияниями (под влиянием катехоламинов, ангиотензина II, вазопрессина);
- понижения онкотического давления крови (гипопротеинемия и диспротеинемия при печеночной недостаточности);
- увеличения проницаемости мембраны капилляров клубочков (под влиянием гистамина, брадикинина, избытка  $H^+$ );
- повышенного содержания в моче фильтруемых клубочками осмотически активных веществ (примером является полиурия при СД, при использовании осмотически активных веществ).

### **6.2.2. НАРУШЕНИЯ КАНАЛЬЦЕВОЙ РЕАБСОРБЦИИ, ЭКСКРЕЦИИ И СЕКРЕЦИИ**

Нарушения экскреторной функции почек имеет место в случае расстройства пассивных (диффузия и осмос) или активных (ферментные системы эпителия или специфические переносчики веществ) механизмов реабсорбции. Активные и пассивные механизмы реабсорбции могут нарушаться вследствие поражения эпителия канальцев при воспалении, аллергических реакциях, дистрофических процессах, интоксикациях. Причинами нарушения активных механизмов реабсорбции часто являются генетические энзимопатии.

*Тубулопатии* — повреждения клеток канальцев нефрона, характеризующиеся различными дефектами тубулярного транспорта определенных веществ и его регуляции наследственного (первичные) или приобретенного (вторичные) характера, сопровождающиеся изменением гомеостаза (тубулярный синдром, тубулярная недостаточность).

Основными причинами тубулярной недостаточности являются:

- структурные изменения в канальцах нефрона воспалительной или дистрофической природы. Некроз канальцевого эпителия (тубулонекроз, тубулорексис) сопровождается десквамацией эпителиальных клеток и закупоркой просвета канальцев, при этом нарушается отток первичной мочи с проникновением ее в интерстициальную ткань почки;
- генетически обусловленный дефект ферментных систем, ответственных за реабсорбцию определенных веществ (наследственная аминокацидурия, цистинурия и др.);

– перенапряжение процессов реабсорбции вследствие избытка реабсорбируемых веществ в первичной моче (сахарный диабет);

– нарушение гормональной регуляции механизмов канальцевого транспорта (почечный несахарный диабет, почечный псевдогипоальдостеронизм).

Расстройства канальцевой реабсорбции могут проявляться увеличением или снижением реабсорбции воды, ионов и органических веществ (глюкозы, бикарбонатов, аминокислот и др.) из просвета канальцев в кровь.

Нарушения экскреции и секреции эпителием канальцев  $H^+$  и  $K^+$ , метаболитов промежуточного и конечного обмена возникают в результате повреждения различных (преимущественно дистальных) отделов канальцев нефрона.

Различные виды почечной патологии проявляются почечными и внепочечными синдромами.

### 6.3. ПОЧЕЧНЫЕ СИНДРОМЫ

**Мочевой синдром** представляет собой комплекс основных форм нарушений диуреза и состава мочи, развивающийся при патологии почек, который проявляется изменениями количества мочи, относительной плотности мочи, качественного состава мочи, ритма мочеиспускания.

#### 6.3.1. ИЗМЕНЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА МОЧИ (ДИУРЕЗА)

К изменениям количества выделяемой мочи (диуреза) относят полиурию, олигурию и анурию.

*Полиурия* (от греч. *polys* — много, *urion* — моча) — увеличение суточного диуреза, когда за сутки выделяется более 2 л мочи, как правило, со снижением удельного веса (независимо от объема выпитой жидкости). Может быть обусловлена:

- гипергидратацией организма;
- резким усилением кровотока через корковое вещество почки;
- повышением гидростатического давления в сосудах клубочков;
- уменьшением онкотического давления крови;
- увеличением коллоидно-осмотического давления канальцевой мочи (в результате протеинурии, глюкозурии, натрийурии, мочевиноурии и др.);

- снижением канальцевой реабсорбции воды (вследствие недостатка АДГ и (или) уменьшения чувствительности рецепторов к АДГ и др.);

- снижением канальцевой реабсорбции ионов натрия (в результате недостатка альдостерона, избытка натрийуретического гормона, нарушения окислительных ферментов и др.).

*Олигурия* (от греч. *oligos* — малый, немногочисленный; *urion* — моча) — снижение суточного диуреза, когда за сутки выделяется менее 500 мл мочи, с увеличением ее удельного веса. Олигурия возникает в результате:

- обезвоживания организма (при ограничении поступления воды с питьем и пищей, усилении потоотделения и слюноотделения, диареи — частом и жидком стуле);

- выраженного спазма приносящих артериол почки;
- артериальной гипотензии (систолическое АД ниже 90–80 мм рт. ст.);
- повреждении и закупорке (миоглобином, микротромбами) капилляров клубочков и капсулы Шумлянско-Боумена;
- усилении реабсорбции воды и ионов натрия в дистальных извитых канальцах нефронов (в результате увеличения количества АДГ, альдостерона и чувствительности к ним рецепторов).

*Анурия* (от греч. an — отсутствие, uron — моча) — полное прекращение образования мочи или ее выделения в количестве менее 200 мл в сутки. Развивается чаще всего в результате значительного снижения клубочковой фильтрации и возникает в следующих случаях:

- сильный рефлекторный и гуморальный спазм приносящих артериол (возникающий при значительном увеличении в крови содержания катехоламинов, вазопрессина, ангиотензина-2, серотонина, особенно при болевом синдроме);
- резко выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 60–50 мм рт. ст.), характерная для массивной кровопотери, коллапса, шока, комы;
- повреждения клубочков и канальцев почки (имеющие как воспалительный, так и дистрофический характер);
- нарушения мочеиспускания (развивающиеся при травмах, опухолях, моче-вых камнях лоханки, мочеточников, мочевого пузыря, уретры).

### **6.3.2. ИЗМЕНЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ (УДЕЛЬНОЙ) ПЛОТНОСТИ МОЧИ**

В норме в зависимости от количества и качества пищи и воды, употребляемых человеком, относительная плотность мочи колеблется в широком диапазоне (1,002–1,030). Стойкие изменения относительной плотности мочи как в сторону ее снижения, так и в сторону повышения — показатель нарушения способности почек соответственно концентрировать или разводить мочу. Выделяют следующие изменения относительной плотности мочи.

*Гиперстенурия* (от греч. hyper — много, sthenos — сила) — состояние, при котором относительная плотность мочи более 1,030. Возникает вследствие увеличения реабсорбции воды в дистальных канальцах нефрона.

*Гипостенурия* (от греч. hypo — мало, sthenos — сила) — состояние, при котором относительная плотность мочи менее 1,009. Развивается при снижении реабсорбции воды в канальцах почек.

*Изостенурия* (от греч. isos — равный, sthenos — сила) — состояние, при котором относительная плотность мочи мало изменяется в течение суток и соответствует относительной плотности клубочкового фильтрата (1,010).

Гипо- и изостенурия свидетельствуют о нарушении концентрационной способности почек.

### **6.3.3. ИЗМЕНЕНИЯ КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА МОЧИ**

При патологии почек в моче увеличивается содержание некоторых ее компонентов либо появляются отсутствующие в норме компоненты.

**Протеинурия** — увеличение содержания белка в моче, когда с мочой выделяется белка более 80 мг/сут. Различают *физиологическую и патологическую* протеинурию. У практически здорового взрослого человека в сутки экскретируется примерно 80–150 мг белка. Часть этих белков образуется в мочевом тракте и входит в состав гиалиновых цилиндров, обнаруживаемых в норме (крупный гликопротеид — белок Тамм–Хосфала).

Для определения протеинурии необходимо собрать суточную мочу. Если общее количество белка в моче превышает 150 мг в сутки, проводится дальнейшее обследование для диагностики гломерулонефрита или тубулоинтерстициального нефрита.

По количеству выделенного белка (по степени выраженности протеинурии) различают протеинурию:

- легкую, минимальную (до 1,0 г /сут., концентрация — 0,033–1,0 г/л);
- умеренную (от 1,0 до 3,0 г/сут., концентрация — 1,0–3,0 г/л);
- тяжелую, массивную или выраженную (более 3,0 г/сут., концентрация — более 3,0 г/л).

По качественному составу выделенного белка протеинурия бывает:

- *селективная* — выявляются низкомолекулярные белки: альбумины, пре- и постальбумины с молекулярной массой менее 70 кДа. Встречается при минимальном повреждении гломерулярного фильтра (нефротоксический синдром с минимальными изменениями);

- *неселективная* — в моче определяются высокомолекулярные белки: альфа 2-медленные и гамма-глобулины, что свидетельствует о глубоком повреждении клубочкового фильтра. Наблюдается при нефротоксической и смешанной формах гломерулонефрита.

*Органическая протеинурия* отличается стойкостью, носит выраженный характер, в моче определяется наличие фракций плазменных белков с высокой молекулярной массой 70 000–820 000 кДа.

*К физиологической* (функциональной или доброкачественной, т. к. она в отличие от патологической не требует лечения) *протеинурии* относят протеинурию, не связанную с заболеваниями почек: алиментарную, эмоциогенную, рабочую или маршевую, ортостатическую и др. Выраженность функциональной протеинурии незначительна (обычно до 1 г/сут.), она исчезает при устранении вызвавшей ее причины. Патогенез физиологической или функциональной протеинурии до конца не выяснен.

Особый интерес и практическое значение представляет *ортостатическая* (лордотическая, постуральная) протеинурия, которая проявляется в вертикальном положении у совершенно здоровых подростков и юношей, для которых характерно отсутствие белка в утренней порции мочи. Протеинурия в этом случае носит изолированный характер — отсутствуют другие признаки поражения почек. Возможный механизм — нарушение почечной гемодинамики, обусловленной активацией РАС и выбросом ангиотензина-2 в ответ на изменение ОЦК при ортостатизме.

*Патологическая протеинурия* сопровождающаяся повышением содержания в моче разных белков рассматривается в качестве одного из наиболее важных



признаков патологии почек. Главными факторами ее генеза являются повышение проницаемости базальной мембраны клубочков для белков плазмы крови и снижение канальцевой реабсорбции профильтровавшегося в первичную мочу белка (рис. 33).

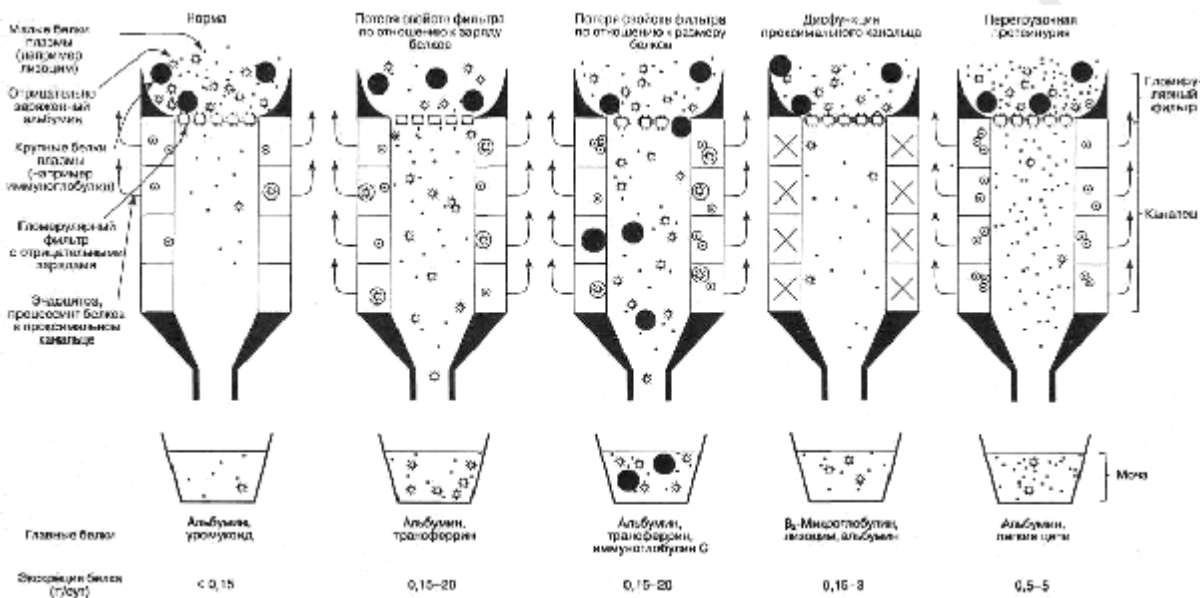


Рис. 33. Механизмы патологической протеинурии (по Джеймс А. Шейман, 1999)

По уровню поражения выделяют ренальную (почечную) и внепочечную протеинурию. Внепочечная протеинурия возникает при отсутствии патологического процесса в самих почках и делится на преренальную и постренальную.

*Преренальная протеинурия* развивается при повышенном содержании в плазме крови низкомолекулярных белков. Подобный тип протеинурии наблюдается при миеломной болезни, выраженном гемолизе (за счет гемоглобина), миопатии (за счет миоглобина), синдроме размождения, макроглобулинемии Вальденстрема с повышением концентрации белка в крови и перегрузкой канальцевой реабсорбции.

*Ренальная протеинурия* (син.: гломерулярная, канальцевая) имеет место при повышенной проницаемости гломерулярного фильтра вызванной повреждением почечных клубочков (базальной мембраны, подоцитов, эндотелия капилляра клубочков или эпителиальных клеток канальцев).

*Постренальная (внепочечную, ложную) протеинурия* обусловлена выделением с мочой белков воспалительного экссудата при патологии мочевыводящих путей (выделение с мочой слизи и белкового экссудата при мочекаменной болезни, цистите, уретрите), предстательной железы, семявыносящих потоков.

Рассматривают следующие механизмы развития патологической протеинурии.

*Клубочковая протеинурия* обусловлена повреждением гломерулярного фильтра в результате токсических или воспалительных его изменений.

*Канальцевая (тубулярная) протеинурия* связана либо со снижением способности проксимального канальца реабсорбировать профильтровавшийся белок, либо обусловлена выделением белка эпителием самих канальцев.

*Перегрузочная протеинурия* обусловлена наличием в плазме крови аномально большого количества белка, превышающего порог канальцевой реабсорбции.

В современной клинической практике важное диагностически-прогностическое значение имеет выявление *микроальбуминурии*, что указывает на развивающуюся нефропатию на доклинической стадии как осложнения основных социально значимых заболеваний (артериальной гипертензии, СД, метаболического синдрома, ожирения). В основе её лежит повышение проницаемости гломерулярного фильтра (фактор формирования гломерулосклероза) вследствие системной дисфункции эндотелия капилляров клубочков. Результаты последних исследований позволяют рассматривать микроальбуминурию как результат повреждения всего нефрона, а нарушение тубулярной реабсорбции — как основной компонент прогрессирования альбуминурии. При микроальбуминурии количество белка в моче составляет от 30 до 300 мг/сут. Показано, что имеется прямая связь между величиной микроальбуминурии и прогрессированием почечной недостаточности. Микроальбуминурию рассматривают не только как признак эндотелиальной дисфункции в почках, но и как фактор риска кардиоваскулярных заболеваний и их осложнений. Выявлено, что риск сердечно-сосудистых заболеваний возрастает прямо пропорционально увеличению степени микроальбуминемии.

**Гематурия (эритроцитурия)** — появление в моче эритроцитов. В общем анализе мочи у женщин количество эритроцитов не должно превышать 3 в поле зрения, у мужчин — 1 в поле зрения. В большинстве случаев изолированная гематурия является временной, не указывает на заболевание почек.

По выраженности различают макро- и микрогематурию.

*Микрогематурия* (от 1 до 100 эритроцитов в поле зрения при световой микроскопии, окраска мочи не изменяется).

*Макрогематурия* (количество эритроцитов не поддаются подсчету, моча вида «мясных помоев»).

Различают почечную и внепочечную гематурию. В мочевом осадке эритроциты могут быть неизменённые (содержащие гемоглобин) и изменённые (лишённые гемоглобина, «выщелоченные»). Появление в моче бледных, «выщелоченных» эритроцитов имеет большое диагностическое значение, т. к. они чаще всего имеют почечное происхождение (возникает в результате повреждения клубочков) и встречаются при гломерулонефритах, травмах, опухолях, туберкулезе и другой почечной патологии. Свежие неизменённые эритроциты в моче характерны для внепочечной гематурии и появляются при повреждении слизистых оболочек мочевыводящих путей (мочекаменная болезнь, цистит, уретрит). Тотальная макрогематурия при мочеиспускании свидетельствует о кровотечении из мочевого пузыря, мочеточника или почки.

Однако появление изменённых, «выщелоченных» эритроцитов главным образом зависит не от локализации процесса, а от степени осмолярности мочи: эритроциты подвергаются изменению в моче с низкой относительной плотностью, при щелочной реакции, загрязнении ее бактериями.

Гематурия — грозный симптом. Всего лишь несколько эритроцитов, обнаруженных при микроскопическом исследовании мочи, могут быть единственным признаком серьёзного патологического процесса в мочевыделительной системе.

При избыточном потреблении свеклы или некоторых ягод, продуктов питания, содержащих красители (родамин В), слабительных, рифампицина цвет мочи может стать красным при отрицательном результате исследования (псевдогематурия).

*Белково-эритроцитарная диссоциация* — это большая гематурия (наличие большого количества свежих, «невыщелоченных» эритроцитов) при скудной протеинурии (отсутствие органической протеинурии); характерна для внепочечной гематурии.

**Лейкоцитурия** — появление в моче лейкоцитов в количестве, превышающем норму: более 5 лейкоцитов в поле зрения микроскопа при общем анализе мочи, свыше  $2,5 \times 10^6$ /л при исследовании мочи по Нечипоренко, более  $4,0 \times 10^6$  сут. в пробе Аддиса–Каковского. Лейкоцитурия указывает на воспаление мочевыводящих путей. Выраженная лейкоцитурия в сочетании с бактериурией и с примесью секреторных белков и некротизированных клеток эпителия мочевого тракта проявляется в виде *пиурии*. Пиурия имеет место при инфицировании мочевыводящих путей и наблюдается при гнойном пиелонефрите, цистите, уретрите.

**Цилиндрурия** — присутствие в моче цилиндров, плотных масс — белковых «слепков» почечных канальцев, содержащих эпителиальные клетки. Различают цилиндры:

– *гиалиновые* — обнаруживаются при всех заболеваниях почек с протеинурией и представляют собой не реабсорбированный в проксимальных канальцах нефрона и свернувшийся сывороточный белок. Гиалиновые цилиндры иногда могут встречаться в количестве 0–1 в поле зрения микроскопа в моче здоровых людей при повышенной физической нагрузке;

– *зернистые* — гиалиновые цилиндры, содержащие дистрофически измененные и некротизированные клетки эпителия проксимальных отделов канальцев, склеенные между собой белком. Имеют зернистый вид, темную окраску и указывают на поражение соответствующего отдела нефрона;

– *восковидные* — погибшие клетки эпителия дистальных отделов канальцев, имеют желтый цвет, они короче и шире гиалиновых; наиболее прогностически неблагоприятны.

При жировой дистрофии почек в моче могут обнаруживаться *жировые* цилиндры.

Все цилиндры имеют исключительно почечный генез и всегда указывают на поражение почек.

**Глюкозурия** — выделение глюкозы с мочой. Зависит от концентрации глюкозы в крови и от процессов ее фильтрации и реабсорбции в нефроне.

*Внепочечная глюкозурия* возникает во всех случаях гипергликемии, когда уровень глюкозы в крови превышает 9,9 ммоль/л.

*Почечная (ренальная) глюкозурия* возникает при нормальном или даже пониженном уровне глюкозы в крови в случае нарушения процессов реабсорбции. Ренальная глюкозурия может быть *первичной* (врожденной, возникающей при дефиците ферментов, обеспечивающих канальцевую реабсорбцию глюкозы-гексокиназы, глюкозо-6-фосфатазы) или *вторичной* (возникает при хронических

гломерулонефритах, нефротическом синдроме, ОПН и др.) Наблюдается очень редко.

**Эпителиурия.** Эпителиурия возникает при воспалительных процессах в мочевыводящих путях. Это обусловлено тем, что слущивание эпителия при воспалении происходит быстрее, чем в норме. По виду эпителиальных клеток в моче можно выявить локализацию процесса. Так, большие клетки плоского эпителия происходят из мочевого пузыря. Клетки переходного эпителия определяются в других частях мочевыводящих путей.

**Кристаллурия.** Осадки солей представлены различными их видами. Однако в норме (у здорового человека) они, как правило, в моче отсутствуют. В единичных количествах встречаются лишь аморфные ураты (кристаллы мочевой кислоты) и оксалаты (кристаллы щавелевокислого кальция).

Выпадение солей в осадок (развитие кристаллурии) происходит при значительном и стойком изменении реакции мочи либо в кислую, либо в щелочную сторону, нарушениях как ее коллоидного состояния, так и условий растворимости солей.

#### 6.3.4. ИЗМЕНЕНИЯ РИТМА МОЧЕИСПУСКАНИЯ

Данные нарушения проявляются поллакиурией, оллакизурией, никтурией.

*Поллакиурия* (от греч. pollaxis — часто, много раз, uron — моча) — увеличение частоты мочеиспусканий.

*Оллакизурия* (от греч. ollakis — редко, мало, uron — моча) — снижение частоты мочеиспусканий, редкое мочеиспускание;

*Никтурия* (от греч. nuctos — ночь, темнота, uron — моча) — преобладание ночного диуреза над дневным (у здорового человека объем дневного диуреза составляет  $\frac{3}{4}$  суточного).

### 6.4. ВНЕПОЧЕЧНЫЕ СИНДРОМЫ

#### 6.4.1. ОТЕКИ

При поражении почек могут возникать отеки нефротические (при нефротическом синдроме) и нефритические (при нефритах — поражении клубочков почек).

Патогенез отеков при нефрозах состоит в следующем: увеличение проницаемости почечного фильтра для белков → выраженная альбуминурия → гипоальбуминемия → снижение онкотического давления крови → увеличение оттока воды в ткани → недостаточность обратного тока лимфы → уменьшение объема плазмы → гиповолемия → повышение секреции альдостерона и АДГ → задержка в организме натрия и воды. Все это приводит к увеличению количества интерстициальной жидкости, формированию отеков особенно в подкожной клетчатке лица (facies nephritica).

Патогенез нефритических отеков связан с поражением клубочков с нарушением в них кровообращения, что ведет к ишемии, ацидозу, снижению процессов фильтрации, увеличению выработки и повышению активности ренина, активации процессов образования ангиотензина-2, увеличению секреции альдостерона. Альдостерон вызывает задержку натрия и воды, приводит к гипернатриемии, ко-

торая через осморецепторы активирует секрецию АДГ, приводит к активации гиалуронидазы эпителия почечных и собирательных канальцев, вследствие чего разрушается гиалуроновая кислота стенки капилляров, что повышает их проницаемость. Возникает генерализованный капиллярит, резко повышается обратная реабсорбция, вода задерживается в организме, а повышение проницаемости капилляров ведет к поступлению воды в ткани и возникновению отека. В ткани выходит не только вода, но и белки плазмы крови; отличительной чертой нефритических отеков является высокое содержание белка в межтканевой жидкости, задержка натрия в тканях с повышением их гидрофильности.

#### 6.4.2. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Все нефрогенные артериальные гипертензии условно подразделяют на 2 группы: *ренопаренхиматозные* и *реноваскулярные*. Заболевания с поражением почечной паренхимы (гломерулонефриты, пиелонефриты, поликистоз почек) сопровождаются развитием ренопаренхиматозной артериальной гипертензии и встречаются несколько чаще, чем реноваскулярные почечные гипертензии. Артериальная гипертензия при отсутствии патологии почек (ренопривная) патогенетически близка к ренопаренхиматозной гипертензии.

Основные патогенетические звенья развития артериальной гипертензии при почечной патологии:

- гиперволемия, уменьшение массы действующих нефронов, снижение фильтрации, задержка натрия и воды;
- активация прессорных систем:
  - а) *симптоадреналовой* с усилением вазоконстрикции и снижением почечного кровотока;
  - б) *ренин-ангиотензин-альдостероновой* с прогрессированием спазма приносящих артериол сосудов почек, повышением реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах, нарастанием гиперволемии;
  - в) *активация синтеза АДГ* в гипофизе;
- падение активности депрессорных систем вследствие поражения почки (калликреин-кининовой, снижение содержания брадикинина, ПГ группы E, NO);
- дисфункция эндотелия: повышение чувствительности отечной стенки сосудов к прессорным факторам, нарушение внутрпочечной гемодинамики.

При гипертензивной форме хронического гломерулонефрита развивается стойкая и постоянная артериальная гипертензия, повышается как систолическое, так и диастолическое давление. Высокое АД часто выступает на первый план в клинической картине хронического пиелонефрита. Иногда симптоматическая *артериальная гипертензия* является ранним симптомом поликистоза почек — наследственного заболевания, характеризующегося дефектом формирования почечной ткани с поликистозным перерождением.

*Реноваскулярная (вазоренальная)* артериальная гипертензия обусловлена ишемией почек вследствие патологии почечных артерий при атеросклерозе (70–75 % случаев стеноза почечных артерий), тромбозе, травмах, опухолях, пороках развития, реже — неспецифическом аортоартериите, фибромускулярной дисплазии.

Существует тесная взаимосвязь между артериальной гипертензией и функциональным состоянием почек. Нарастание артериальной гипертензии — один из наиболее чувствительных маркеров активности почечного поражения. Дефект функции почек с недостаточным выведением натрия и воды — важнейшее патогенетическое звено эссенциальной артериальной гипертензии. Со своей стороны, эссенциальная артериальная гипертензия способствует поражению почек вследствие вазоконстрикции, структурных изменений в почечных артериолах, ишемизации паренхимы, является главной причиной гипертензивной нефропатии и почечной недостаточности. По образному выражению N. M. Kaplan, почки являются и жертвой, и виновником артериальной гипертензии.

### **6.4.3. АНЕМИЯ**

При патологии почек с поражением нефронов и снижением экскреторной функции часто наблюдается анемия. Развитие анемии объясняется снижением образования в юстагломерулярном аппарате почек эритропоэтина. Дополнительную роль играют геморрагии, снижение реабсорбции железа, гематурия, угнетение деятельности костного мозга продуктами азотистого обмена, потеря трансферрина с мочой при значительной протеинурии, дефицит кобаломина. Продолжительность жизни эритроцитов снижается, они подвергаются гемолизу. Симптоматическая анемия носит нормохромный характер, является нормоцитарной, гипорегенераторной.

### **6.4.4. НАРУШЕНИЯ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ**

При почечной патологии с одной стороны, наблюдается гиперкоагуляция крови, с другой — снижение активности системы фибринолиза и противосвертывающей системы. В терминальной стадии ХПН развивается выраженная гипокоагуляция с геморрагическим синдромом. Причины его развития - дефицит факторов свертывания (тромбопластин, проконвертин), тромбоцитопения, нарушение агрегационно-адгезивной способности тромбоцитов из-за адсорбции на их поверхности уремических токсинов, ломкость капилляров, активация фибринолиза, повышение уровня плазменных антикоагулянтов (эндогенных гепаринов) как следствие избыточной продукции гепарина тучными клетками, нарушения выведения гепарина поражёнными почками, замедления его инактивации гепариной почкой, снижения антигепариновой активности крови.

## **6.5. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК. ГЛОМЕРУЛОПАТИИ**

### **6.5.1. НЕФРИТЫ**

*Нефриты* (nephritis, от греч. nephros — почка, itis — окончание, свидетельствующее о воспалительном характере процесса) — группа нефропатий, характеризующаяся диффузным поражением почечной ткани воспалительного и (или) иммунопатологического генеза, с вовлечением в патологический процесс всех отделов нефронов, интерстициальной ткани и сосудов. Одной из наиболее распространённых форм патологических процессов этой категории являются гломерулонефриты.

### **Острый диффузный гломерулонефрит**

Острое заболевание почек, как правило, инфекционно-аллергического или иммунноаутоагрессивного генеза с преимущественным поражением почечных клубочков и вовлечением в процесс всех почечных структур. Чаще болеют мужчины, особенно в странах с холодным и влажным климатом.

*Этиология.* В этиологии острого диффузного гломерулонефрита наибольшее значение имеет стрептококковая инфекция и чаще всего  $\beta$ -гемолитический стрептококк 12 типа группы А. Обычно патология возникает на фоне предшествующего общего охлаждения организма и снижения его резистентности. Причиной острого гломерулонефрита могут быть и неинфекционные факторы. Чаще всего это циркулирующие в крови комплексы антигенов, иммуноглобулинов, факторов комплемента, а также чужеродные белки.

*Экспериментальный нефрит.* В настоящее время в патогенезе экспериментального гломерулонефрита выделяют две фазы: *гетерологичную*, обусловленную фиксацией нефротоксичных иммуноглобулинов G и M на базальной мембране клубочков почек и *аутологичную*, при которой образуются комплементсвязывающие антитела на нефротоксический глобулин. Возможна и третья — *аутоиммунная* — при наличии антител к поврежденным сосудистым клубочкам.

В 1901 г. В. К. Линдеман в лаборатории И. И. Мечникова воспроизводил нефрит у кролика, введя ему внутривенно нефротоксическую сыворотку морской свинки, предварительно иммунизированной взвесью кроличьей почки. В дальнейшем исследования были повторены Masugi (1933), с именем которого и связывается эта модель — «нефротоксический нефрит», вызываемый, как известно в настоящее время, антителами к антигену базальной мембраны клубочков почек.

В 1909 г. русский хирург П. А. Герцен получил экспериментальную модель «окопного нефрита» путем замораживания почки хлорэтилом. Особенностью данной модели было поражение не только поврежденной, но и интактной почки. В ходе эксперимента были обнаружены специфические противопочечные антитела, что подтвердило возможную аутоиммунную природу гломерулонефрита. R. W. Stablay (1962) воспроизвел гломерулонефрит у овец при иммунизации их базальными мембранами клубочков почечного нефрона человека в полном адьюванте Фрейнда.

*Патогенез.* Гломерулонефрит можно рассматривать как своеобразную мембранную патологию. Основу патогенеза и прогрессирования гломерулонефрита составляют *иммунные* и *неиммунные механизмы*.

К иммунным механизмам относят:

— *иммунокомплексный* — клубочки повреждаются циркулирующими в крови или образующимися *in situ* иммунными комплексами. Комплекс антиген – антитело может оседать на богато васкуляризованных мембранах почек. Реакция образования комплекса антиген – антитело также происходит на самой почечной мембране в присутствии комплемента;

— *антительный* — обусловлен наличием общих антигенов у базальной мембраны почек и стрептококка, вследствие чего антитела к стрептококку могут повреждать одновременно и базальную мембрану — перекрестная реакция. Антитела направлены против компонентов клубочка (участка базальной мем-

браны, его неколлагеновой части (гликопротеина), или клеток (например, висцерального эпителия). Кроме того, стрептококковый антиген может повреждать эндотелий почечных капилляров, базальную мембрану, эпителий почечных канальцев — образуются аутоантитела, возникает реакция антиген-антитело, причем в роли антигена выступают поврежденные клетки;

– *активация реакций клеточного иммунитета* (эффекторов гиперчувствительности замедленного типа или цитотоксических Т-клеток).

В патогенезе острого диффузного гломерулонефрита важная роль принадлежит также изменениям почечной гемодинамики, микроциркуляции и реологических свойств крови.

В качестве *неиммунных механизмов* возникновения и прогрессирования этой патологии рассматриваются следующие процессы:

– *гемодинамические*: системная гипертензия, внутриклубочковая гипертензия, гиперфльтрация (вследствие повышения перфузии сохранившихся клубочков). Длительно существующая внутриклубочковая гипертензия сопровождается повышением порозности базальной мембраны, повышением ее проницаемости для белков и липидов плазмы. Макромолекулы откладываются в мезангии, стимулируют пролиферацию мезангиальных клеток, гиперпродукцию матрикса с развитием склерозирования клубочка;

– *метаболические*: гиперлипидемия, гиперкоагуляция, увеличение интенсивности перекисного окисления липидов, увеличение отложения кальция в почках.

Клиническая картина заболевания проявляется тремя основными синдромами, быстрое развитие которых рассматривается как *остронефритический* (синоним — нефритический) *синдром*.

*Мочевой синдром*. Моча характеризуется гематурией (чаще макрогематурией, моча приобретает вид мясных помоев), протеинурией (степень ее коррелирует с тяжестью поражения мембран клубочков), цилиндрурией (характерны гиалиновые цилиндры), асептической лейкоцитурией (слабо либо умеренно выраженной), снижением диуреза вплоть до анурии; удельный вес мочи в норме.

*Отеки*. Причины отеков: резкое снижение клубочковой фильтрации, вторичный гиперальдостеронизм, повышение проницаемости капилляров всех сосудов в результате увеличения содержания в системном кровотоке гистамина и гиалуронидазы; перераспределение жидкости с преимущественной задержкой в рыхлой клетчатке.

*Артериальная гипертензия*. Гипертензия развивается в результате усиления сердечного выброса в условиях гипергидратации; усиления выработки ренина в условиях ишемии почек; задержки натрия в сосудистой стенке, что приводит к ее отеку и повышению чувствительности к катехоламинам; уменьшается выброс депрессорных гуморальных факторов (простагландинов и кининов).

Различают развернутую форму и малосимптомную (изолированный мочевой синдром). При последней форме внепочечных симптомов не наблюдается, есть изменения в моче (протеинурия, эритроцитурия, цилиндрурия, лейкоцитурия).

Осложнения присущи развернутой форме: острая левожелудочковая недостаточность (часто она является ведущим признаком манифестации острого неф-



рита); энцефалопатия — почечная эклампсия (потеря сознания, судороги); острая почечная недостаточность.

### **Хронический диффузный гломерулонефрит**

Это одна из наиболее частых патологий почек иммунного генеза, которая характеризуется постепенной, но неуклонной гибелью клубочков нефронов, вторичным сморщиванием почек, прогрессирующей утратой их функций, развитием артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности.

*Этиология* до конца не выяснена. У части больных в анамнезе был острый гломерулонефрит. Среди факторов, способствующих развитию хронического гломерулонефрита, могут быть:

- инфекции: стрептококки, вирусы (кори, краснухи, герпеса), паразиты (возбудители малярии, шистосомы, эхинококк);
- неинфекционные факторы: эндогенные (антигены злокачественных опухолей, поврежденных тканей при ожоговой болезни, синдроме длительного раздавливания) или экзогенные (лекарственные вещества, вакцины, органические растворители).

*Патогенез.* В основе развития и прогрессирования лежат иммунопатологические процессы (отложения иммунных комплексов на базальной мембране). Выработка антител к причинному агенту и (или) аутоантигенам, проявляющаяся при повреждении почечных тканей, является инициальным фактором в развитии патологии. Из неиммунных факторов в патогенезе хронического диффузного гломерулонефрита определенное значение имеет повышение внутрисосудистого свертывания крови, выпадение фибрина и продуктов его деградации в клубочковых капиллярах, а также повышение в крови концентрации кининов, серотонина, гистамина, простагландинов.

Выделяют следующие формы хронического гломерулонефрита (по частоте встречаемости):

- латентная форма (около 65 % больных) — нефрит с изолированным мочевым синдромом;
- гипертензивная форма (около 32% больных);
- нефротическая форма (около 2 % больных);
- смешанная, или нефротически-гипертензивная форма (2,4% больных).

Для хронического диффузного гломерулонефрита характерно нарушение азотвыделительной функции почек, приводящее к накоплению в крови и тканях азотсодержащих белковых и небелковых продуктов метаболизма (аммиака, креатина и креатинина). У больных возникают и усугубляются не только почечные (боли в области поясницы, дизурические явления), но и внепочечные (головные боли, повышенная утомляемость, разбитость тела и слабость) симптомы.

*Осложнения.* При гипертензивной форме — кровоизлияния в мозг, отслойка сетчатки; при нефросклерозе — хроническая почечная недостаточность, уремия.

### **6.5.2. ПИЕЛОНЕФРИТ**

*Пиелонефрит* (pyelonephritis, от греч. pyeloso — лохань, nephros — почка, itis — окончание, свидетельствующее о воспалительной природе заболевания) —

неспецифическое инфекционно-воспалительное заболевание почек с преимущественной локализацией процесса в интерстициальной ткани с обязательным поражением чашечно-лоханочной системы. Согласно современной классификации МКБ-10 пиелонефрит рассматривается среди тубулоинтерстициальных нефритов, вызываемых инфекционными агентами. Пиелонефрит — самое частое заболевание почек (60 % всех почечных заболеваний), преимущественно болеют женщины.

*Этиология.* Природа пиелонефрита чаще всегда инфекционная. Это экзо- или эндогенная инфекция. Наиболее часто среди возбудителей выявляют кишечную палочку, протей, клебсиеллу, энтерококк, стафилококк, стрептококк и т. д. Основные пути инфицирования — гематогенный, уриногенный — через инфицированную мочу по просвету мочеточника, и восходящий — по слизистой оболочке мочеточника. Способствуют развитию заболевания женский пол (прогестерон приводит к гипокинезии мочеточников). К факторам риска пиелонефрита относят дисфункцию в работе мочевыводящих путей (нарушение уродинамики, уростаз), нарушение правил личной гигиены, ослабление общего иммунитета и т. д. Экспериментальные данные свидетельствуют, что без предварительного нарушения уродинамики или почечной гемодинамики пиелонефритический процесс не возникает.

По течению различают острый и хронический пиелонефрит.

В этиологии острого пиелонефрита принимает участие самая разнообразная бактериальная флора (кишечная палочка, кокки, микоплазма и др.). Возбудители могут проникать в почку восходящим путем (при уретритрах, циститах, пиелитах, простатитах), а также гематогенно и лимфогенно, особенно при мочекаменной болезни, затруднениях венозного оттока и мочеотделения. Для *острого пиелонефрита* характерен общеинтоксикационный синдром: лихорадка, ознобы, высокий лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, ускоренная СОЭ. Местно определяется болезненность при пальпации поясничной области. Симптом Пастернацкого положительный. В моче выявляется выраженная бактериурия, лейкоцитарные цилиндры, пиурия, минимальная протеинурия, примесь эритроцитов. Удельная плотность мочи в норме. Исход чаще всего при антибиотикотерапии благоприятный (полное выздоровление), возможен переход в хроническую форму.

*Хронический пиелонефрит*, который в течение многих лет протекает скрытно, характеризуется интоксикационным, болевым, мочевым, анемическим, гипертензивным синдромами.

Для общего анализа мочи характерны низкая удельная плотность мочи, лейкоцитурия, бактериурия, наличие активных лейкоцитов, минимальная протеинурия и незначительная эритроцитурия. Моча приобретает щелочную реакцию. Нарушается ритм мочеотделения — *поллакиурия, никтурия*.

Выделяют два варианта течения хронического пиелонефрита: латентный (до 50–60 % случаев) и рецидивирующий. При латентном варианте возможно наличие только одного симптома (артериальная гипертензия, анемия или изолированный мочево́й синдром).

Течение хронического пиелонефрита — медленно-прогрессирующее либо рецидивирующее с формированием вторично сморщенных почек и исходом в ХПН.

### 6.5.3. НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (НЕФРОЗ)

Этим термином обозначается симптомокомплекс, развивающийся при патологии почек и характеризующийся массивной протеинурией (более 3 г белка/сут), гипо- и диспротеинемией, гиперлипидемией, гиперхолестеринемией, распространенными отеками и водянкой серозных полостей. Некоторое время назад это состояние (нефротический синдром) обозначали как нефроз. Термин «нефроз» ввел Muller (1905), объединив в него все дегенеративные и невоспалительные заболевания почек. Для этой патологии характерны дистрофические изменения почечных канальцев, повреждения как почечных канальцев, так и клубочковых мембран.

Нефротический синдром развивается при различных заболеваниях, отличающихся по этиологии, патогенезу и морфологической картине.

*Этиология.* По происхождению различают первичный и вторичный нефротический синдром.

Причиной развития *первичного нефротического синдрома* является патология почек, в основе которой лежат генетические дефекты метаболизма (липидов или белков), а также острый и хронический гломерулонефрит, гломерулосклероз.

*Вторичный нефротический синдром* возникает после перенесенных многих системных заболеваний (внепочечной патологии), при которых почки поражаются вторично (диабетическая нефропатия, амилоидоз, злокачественные опухоли, коллагенозы, хронические инфекционные процессы в организме (туберкулез, сифилис, гепатиты С и В), паразитарных заболеваний (токсоплазмоз, шистоматоз и др.), аллергических заболеваний, интоксикаций (ртуть, висмут, нестероидные противовоспалительные средства, каптоприл, яды насекомых и змей), нефропатии беременных, тромбоза почечных сосудов и др.

*Патогенез.* Основными звеньями патогенеза и проявлениями нефротического синдрома являются повреждение мембран и клеток клубочков, повышение проницаемости базальной мембраны капилляров клубочков для белка. *Протеинурия* может иметь как селективный, так и неселективный характер.

Повышение проницаемости фильтрующих мембран клубочков связывают с иммуноаллергическими реакциями и воспалительными процессами, а именно с повреждающим действием откладывающихся на них иммунных комплексов, лизосомальных ферментов и активных форм кислорода, выделяемых нейтрофилами и моноцитами. При любом механизме повреждения происходит повышенное поступление белков плазмы крови, преимущественно альбуминов, в клубочковый фильтрат и развивается резко выраженная протеинурия (более 3 г белка/сут).

Следствием этого является гипопроteinемия (менее 60 г белка/л) за счет снижения содержания альбуминов. Гипопроteinемия сочетается с *диспротеинемией*, поскольку наряду с альбуминами нередко снижается содержание в крови глобулинов, которые также могут поступать в мочу.

Вызываемое гипопроteinемией снижение коллоидно-осмотического давления сопровождается усиленным выходом жидкости из сосудов в межклеточное пространство и серозные полости тела и развитием гиповолемии, что, в свою очередь, сопровождается повышением активности РАС и усилением продукции альдостерона; снижается экскреция натрия с мочой и увеличивается его концен-

трация в крови. Развитию гипернатриемии при нефротическом синдроме также способствует снижение реакции почек на действие предсердного натрийуретического пептида. Стимуляция секреции АДГ под действием гипернатриемии сопровождается задержкой в организме воды, увеличением объема плазмы крови, ее разжижением, гипопроотеинемия и гипоонкия возрастают. Избыток воды не задерживается в кровеносном русле, а перемещается в ткани, что способствует нарастанию отеков, т. е. возникает «порочный круг».

Развитие обширных отеков (вплоть до отека легких и мозга) и накопление трансудата в серозных полостях могут сопровождаться тяжелыми нарушениями функции жизненно важных органов и стать причиной летального исхода.

В крови наблюдается *гиперлипидемия* за счет повышения содержания ЛПНП и ЛПОНП при нормальном или пониженном уровне ЛПВП. Повышается содержание холестерина и триглицеридов. Гиперхолестеринемия приводит к развитию раннего атеросклероза и сердечно-сосудистым осложнениям у таких пациентов.

Опасным осложнением у больных с нефротическим синдромом являются тромбозы (почечной вены, глубоких вен голени), что может привести к тромбоэмболии легочной артерии и летальному исходу. Главными факторами, ответственными за развитие гиперкоагуляции при нефротическом синдроме, являются повышение содержания прокоагулянтов — фибриногена и плазменных факторов V и VIII, снижение содержания антитромбина III, ослабление активности фибринолитической системы вследствие снижения содержания плазминогена и повышение активности антиплазмина; увеличивается количество тромбоцитов и повышается их способность к адгезии и агрегации, что способствует нарушению микроциркуляции в различных органах и тканях.

Нередко больные погибают от присоединившейся инфекции. Снижение уровня иммуноглобулинов A и G обусловлено потерей их с мочой. С мочой теряется связанный с белком кальций и метаболиты витамина D, снижается продукция этого витамина в проксимальных канальцах нефронов, развивается *гипокальциемия, гиперпаратиреоз и остеопороз*.

При резко выраженной гиповолемии наступает острая почечная недостаточность.

Прогноз зависит от характера и тяжести основного заболевания, иммунологического статуса организма, возникновения различных осложнений, развития почечной недостаточности.

#### **6.5.4. ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

Нарушение почечных функций начинает выявляться в том случае, когда суммарное число нефронов становится менее 30 % от нормы (около 1 млн в каждой почке) или когда скорость фильтрации в клубочках снижается до 50 мл/мин. В этих случаях развивается почечная недостаточность — патологическое состояние (клинический синдром), при котором происходит значительное снижение или прекращение выделительной функции почек, приводящее к азотемии, к расстройству гомеостаза, нарушению водно-электролитного состава и кислотно-основного состояния организма.

В зависимости от скорости возникновения и развития почечную недостаточность подразделяют на острую (ОПН) и хроническую (ХПН).

### **Острая почечная недостаточность**

**Острая почечная недостаточность** (ОПН) — это потенциально обратимое, развивающееся в течение нескольких часов или дней нарушение выделительной функции почек ишемического или токсического генеза. Главным звеном патогенеза ОПН считается нарушение почечного кровотока, сопровождающееся значительным снижением скорости клубочковой фильтрации.

Различают преренальные, ренальные и постренальные причины ОПН.

*Этиология.* *Преренальные* причины (40–79 % случаев) обуславливают значительное снижение кровотока в сосудах: системная гипотензия, ожоги, шок, тромбоз, эмболии сосудов почек, острые нарушения почечного кровообращения, массивная кровопотеря, обезвоживание с шунтированием кровотока в почке и развитием ишемии коры.

*Ренальные* причины (75 % случаев), оказывающие прямое повреждающее действие на ткани почек, обуславливают непосредственное повреждение элементов нефрона. Чаще всего это *ишемический острый канальцевый некроз*, осложняющий шок (кардиогенный, гиповолемический, анафилактический, септический), коматозные состояния, дегидратацию.

*Нефротоксический острый канальцевый некроз* диагностируется у каждого 10-го больного ОПН. Среди более чем 100 известных нефротоксинов одно из первых мест занимают лекарственные препараты (аминогликозидные антибиотики). Из промышленных нефротоксинов наиболее опасны соли тяжелых металлов (ртути, меди, золота, свинца, бария, мышьяка) и органические растворители (дихлорэтан, четыреххлористый углерод).

Одна из частых причин ренальной ОПН — *миоренальный синдром*, вызванный массивным рабдомиолизом: травматическим (краш-синдром, судороги, чрезмерные физические нагрузки) или нетравматическим: (отравления СО, соединениями цинка, меди, ртути, героином, электротравма, отморожения, вирусные миозиты, ишемия мышц и электролитные расстройства, длительная лихорадка). В 25 % случаев ренальная ОПН обусловлена остро текущими патологическими процессами, поражающими ткани почек: воспалением в почечной паренхиме и интерстиции (острый и быстро прогрессирующий гломерулонефрит), интерстициальным нефритом, поражением почечных сосудов (тромбоз почечных артерий, вен, расслаивающая аневризма аорты, васкулиты, гемолитико-уремический синдром) и др. На долю этой формы ОПН приходится 10–15 % случаев, летальность достигает 80 %.

*Постренальные* причины (10 % случаев) — причины различного генеза, которые обуславливают нарушения оттока мочи по мочевыводящим путям: двусторонняя обструкция мочеточников, шейки мочевого пузыря, аденома, рак предстательной железы, стриктуры уретры. Среди других причин — некротический папиллит, забрюшинные опухоли, заболевания и травмы спинного мозга. Механизм развития такой ОПН связан с афферентной почечной вазоконстрикцией, развивающейся в ответ на резкое повышение внутриканальцевого давления с выбросом ангиотензина II и тромбоксана А<sub>2</sub>.

В своем развитии ОПН проходит ряд последовательных стадий (табл. 8).

Острый некроз канальцев, определяющий развитие 2-й стадии почечной недостаточности, является типом ОПН. Встречаются два варианта острого некроза канальцев — ишемический (основной причиной некроза является шок или длительная гипотония) и нефротоксический (повреждающим фактором являются химические или биологические яды). Острый некроз канальцев сопровождается олигурией и накоплением продуктов метаболизма в крови; диурез не превышает 400–500 мл. При сочетании канальцевого некроза с поражением концентрационной способности почек, особенно при высоком уровне азота в крови в связи с выраженным катаболизмом или тканевым распадом, ОПН может протекать с нормальным или повышенным диурезом (от 400 до 2500 мл мочи) — неолигурическая ОПН. При диурезе, превышающем 2,5 л, говорят о полиурической ОПН.

Таблица 8

Стадии развития острой почечной недостаточности и их проявления

Название стадии, сроки	Патоморфоз и патогенез	Проявления
Инициальная (начальная, скрытая), 1-е сутки	Шоковые расстройства кровообращения: ишемия коры и полнокровие пирамид	Падение скорости клубочковой фильтрации, общие явления отравления и шока: боль, тошнота
Олигоанурическая, 2–9-е сутки	Некроз нефроцитов главных отделов нефрона, закупорка канальца клеточным детритом, утечка гломерулярного фильтрата (рис. 34)	Прогрессирующее снижение клубочковой фильтрации, диурез составляет 200–250 мл/сут, гипозиостенурия, клинически развернутая ОПН
Восстановления диуреза (полиурическая), 10–21-й день	Регенерация канальцевого эпителия и восстановление проходимости канальцев при сохранении целостности базальных мембран, недостаточная концентрационная способность почек	Часто имеет место полиурия, изостенурия, постепенное снижение уровня азотемии и восстановление гомеостаза, гипокалиемия
Клинического выздоровления (несколько месяцев, год)	Процессы регенерации	Полное восстановление функции почек

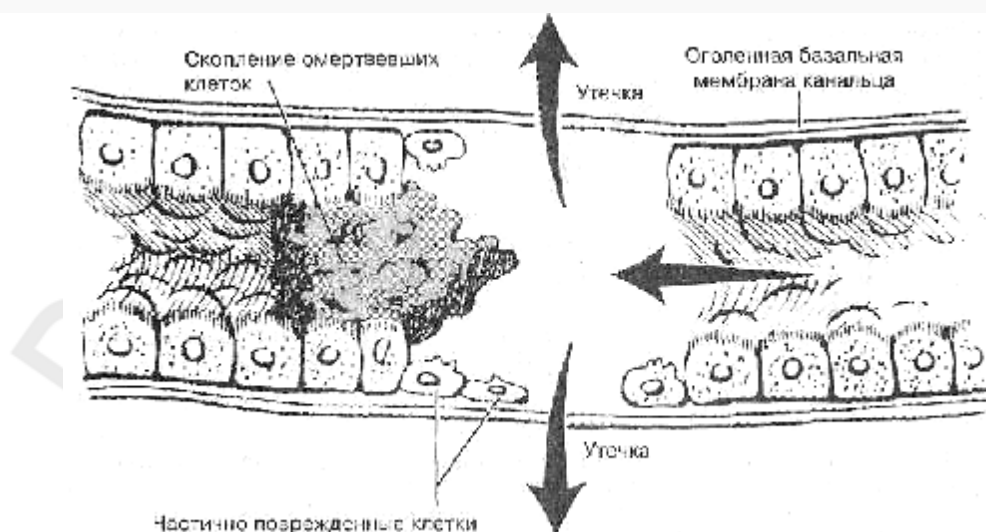


Рис. 34. Патогенетические составляющие острого некроза канальцев (по Дж. А. Шейман, 1999)

Клинически развернутая ОПН проявляется нарушениями водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния, нарастающей азотемией, поражением ЦНС, легких, ЖКТ, инфекционными осложнениями.

В олигоанурическую стадию быстро присоединяются *симптомы гипергидратации* вначале внеклеточной (периферические и полостные отеки), затем внутриклеточной (отек легких, острая левожелудочковая недостаточность, отек мозга).

*Азотемия* — кардинальный признак ОПН, отражающий ее тяжесть. Для ОПН, в отличие от ХПН, характерны быстрые темпы нарастания азотемии: повышение концентрации креатинина плазмы крови может составлять 5 мг/л в сутки и азота мочевины крови — 100 мг/л в сутки. По мере нарастания азотемии, ацидоза, гипергидратации и электролитных нарушений появляются мышечные подергивания, сонливость, заторможенность сознания, усиливается одышка из-за почечного ацидоза и нефрогенного отека легких. В плазме наряду с повышением уровней креатинина, мочевины, остаточного азота, сульфатов, фосфатов, магния, калия снижаются уровни натрия, хлора и кальция. Совокупность гуморальных нарушений приводит к нарастанию симптомов острой уремии.

*Расстройства ритма сердца* нередко связаны с *гиперкалиемией*: она особенно опасна при повышении концентрации калия в сыворотке более 5,5 ммоль/л и может быть причиной внезапной смерти. При выраженной гиперкалиемии происходит угнетение автоматизма, возбудимости и проводимости миокарда. Блокады сердца или фибрилляция желудочков могут закончиться остановкой сердца.

Содержание белка в моче и характер мочевого осадка зависят от причины острой почечной недостаточности.

Для ОПН также характерно *угнетение функции гуморального и клеточного иммунитета*: снижаются фагоцитарная активность и хемотаксис лейкоцитов, подавляется синтез антител, нарушается клеточный иммунитет. Острые бактериальные и грибковые инфекции (типичны острая пневмония, стоматиты, паротиты, инфекция мочевых путей) развиваются у 30–70 % больных ОПН и часто определяют прогноз болезни.

Смерть при острой почечной недостаточности чаще всего наступает от уремической комы, нарушений гемодинамики и сепсиса.

### **Хроническая почечная недостаточность**

*Хроническая почечная недостаточность* (ХПН) — исход многих неизлеченных хронических почечных заболеваний, представляющий собой синдром, развивающийся как результат постепенно прогрессирующей утраты экскреторной и икреторной функций органа вследствие нарастающей гибели и значительного уменьшения числа функционирующих нефронов. При прогрессировании почечной недостаточности наблюдается снижение скорости клубочковой фильтрации.

*Этиология.* Причины ХПН разнообразны, их можно разделить на преренальные (СД, осложненный нефропатией с исходом в гломерулосклероз, злокачественная гипертензия; обезвоживание, сепсис, острое отравление свинцом); ренальные (ОПН и хронические патологические процессы в почках: гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит) и постре-

нальные (факторы, вызывающие длительное нарушение оттока мочи: аденома и рак предстательной железы, поликистоз почек, мочекаменная болезнь) и др.

Наиболее частыми причинами ХПН являются гломерулонефрит, СД, артериальная гипертензия.

*Патогенез.* В механизмах развития ХПН определяющее значение имеет развитие структурной, метаболической и функциональной неполноценности нефронов, уменьшение количества действующих нефронов и нарушение не только экскреторной, но и эндокринной функции почек. Вне зависимости от причины почечной патологии в основе снижения почечных функций лежат три основных механизма:

- уменьшение количества функционирующих нефронов;
- значительное снижение скорости клубочковой фильтрации в каждом отдельном нефроне;
- сочетание обоих механизмов.

Почки обладают большими компенсаторными возможностями, только потеря значительной массы действующих нефронов (приближающаяся к 60–70 %), начинает сопровождаться клиническими симптомами ХПН.

Основной патогенетический механизм ХПН — прогрессирующее уменьшение массы действующих нефронов, приводящее к снижению эффективности почечных процессов, а затем к нарушению почечных функций. Количество функционирующих нефронов определяет скорость клубочковой фильтрации и проявления ХПН. Наблюдается постепенное замещение паренхимы почки соединительной тканью и сморщивание почки (нефросклероз).

Часть нефронов (60–70 %) погибает и не функционирует, тогда как оставшиеся нефроны компенсаторно функционируют на более высоком уровне. Уцелевшие нефроны функционируют в условиях повышенной осмотической нагрузки и должны вывести в минуту значительно большее количество растворимых веществ, чем нормальные нефроны, для чего им необходимо увеличить объем выводимой мочи. Поэтому уже на ранних стадиях ХПН нарушается способность почек к концентрации мочи, развивается никтурия, полиурия. Когда клубочковая фильтрация и канальцевая реабсорбция поддерживаются на нормальном уровне, не наблюдается нарушений почечных процессов. С течением времени клубочковая фильтрация становится ниже нормы, снижается также способность почек концентрировать мочу, постепенно снижается относительная плотность мочи, развиваются изостенурия, а затем гипостенурия. На этой стадии гомеостаз еще сохранен (почечной недостаточности еще нет), ведущими патогенетическими механизмами повреждения функционирующих нефронов становятся внутригломерулярная гипертензия, гиперфильтрация (повышение скорости фильтрации, полиурия) в клубочке и нефротоксическое действие протеинурии.

Повышение плазмотока и скорости клубочковой фильтрации в оставшихся нефронах является краткосрочной адаптивной реакцией, приводит к внутриклубочковой гипертензии, дезадаптации, повреждению эндотелия капилляров, склерозу и гибели нефронов. При дальнейшем уменьшении количества действующих нефронов и скорости клубочковой фильтрации ниже 50 мл/мин в плазме крови повышаются уровни креатинина более 0,02 г/л и мочевины более 0,5



г/л, что требует консервативного лечения ХПН. При фильтрации ниже 10 мл/мин азотемия и другие нарушения гомеостаза неуклонно растут, несмотря на консервативную терапию, наступает терминальная стадия хронической почечной недостаточности, в которой необходимо применение гемодиализа. У больных наблюдается уменьшение почечной фильтрации, мочевой осадок скудный, немного эритроцитов в поле зрения, гипоизостенурия, полиурия, в терминальной стадии — олигурия. Клиренс креатинина может быть до 5 мл/мин.

Выделяют согласно классификации Н. А. Лопаткина, Н. И. Кучинского (1973) четыре стадии ХПН: инициальную (латентную), компенсированную, интермиттирующую и терминальную (табл. 9).

Таблица 9

Стадии ХПН (доуремические)

Клинико-лабораторные признаки	Латентная	Компенсированная	Интермиттирующая
Жалобы	Нет	Диспепсия, сухость во рту, утомляемость	Слабость, головная боль, нарушение сна, жажда, тошнота
Диурез	В пределах нормы	Легкая полиурия	Выраженная полиурия
Гемоглобин, г/л	Более 100	83–100	67–83
Проба Зимницкого	Норма	Разница между максимальной и минимальной плотностью мочи менее 8	Гипоизостенурия
Мочевина крови, ммоль/л	До 8,8	8,8–10	10,1–19,0
Креатинин крови, мкмоль/л	До 180	200–280	300–600
Клубочковая фильтрация, мл/мин	45–60	30–45	20–30
Осмолярность мочи, мосмоль/л	450–500	До 400	Менее 250
Электролиты крови	В пределах нормы	Редко гипонатриемия	Часто гипонатриемия, гипокальциемия
Метаболический ацидоз	Отсутствует	Отсутствует	Умеренный

Терминальная стадия (уремическая, четвертая) включает 4 периода, каждый из которых характеризуется следующим:

– I — водовыделительная функция почек сохранена. Резко снижен клиренс: до 10–15 мл/мин. Азотемия 71—107 ммоль/л с тенденцией к росту. Ацидоз умеренный, водно-электролитных нарушений нет;

– IIА — олиго-, анурия, задержка жидкости, дисэлектролитемия, гиперазотемия, ацидоз. Обратимые изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и других органов. Артериальная гипертензия. Недостаточность кровообращения IIА ст.;

– IIБ — те же данные, что и при IIА периоде, но более тяжелая сердечная недостаточность с нарушением кровообращения в большом и малом кругах IIБ ст.;

– III — тяжелая уремия, гиперазотемия (285 ммоль/л и выше), дисэлектролитемия, декомпенсированный ацидоз. Декомпенсированная сердечная недостаточность, приступы сердечной астмы, анасарка, тяжелая дистрофия печени и других внутренних органов.

*Основные проявления ХПН* обусловлены азотемией, которая развивается вследствие снижения экскреции конечных продуктов азотистого обмена (ретенционная азотемия). Степень азотемии зависит от степени снижения массы действующих нефронов. Развернутая симптоматика ХПН, называемая уремией или терминальной почечной недостаточностью, возникает тогда, когда величина сохранившейся нефронной популяции приближается к 10 %.

**Уремия** (от греч. *urōn* — моча, *haima* — кровь или мочекровие) — синдром прогрессирующей почечной недостаточности, характеризующийся нарушениями метаболизма и функций многих органов и систем. Основу уремии составляет *азотемия* — биохимический синдром, связанный с накоплением в крови аммониевых соединений (аммиака, производных аммония), продуктов азотистого обмена — мочевины, креатинина, мочевой кислоты, аминокислот, индикана, фенолов.

Виды азотемии:

– *азотемия продукционная* (*azotemia productionis*) — повышение содержания аминокислот в плазме крови в результате усиления катаболизма белков (лихорадка, раневое истощение) и нарушения мочевиносинтетической функции печени;

– *азотемия ретенционная* (*azotemia retentionis*) — повышение содержания остаточного азота (мочевины, креатинина, мочевой кислоты) в плазме крови (более 22 ммоль/л), обусловленное нарушением азотовыделительной функции почек.

При значительном превышении нормального уровня содержания в крови мочевины она начинает выделяться потовыми железами кожи, слизистыми оболочками ЖКТ и органов дыхания.

*Неврологические проявления.* Наблюдается астенический синдром — больные жалуются на быструю утомляемость, понижение работоспособности, памяти, внимания, головную боль. Ранним признаком уремии является нарушение сна. Позже развивается уремическая энцефалопатия вплоть до деменции, возможны судороги, мозговые инсульты, отек мозга, уремическая полинейропатия. Исход уремии — почечная кома, которая проявляется потерей сознания, гипорефлексией, терминальным состоянием организма.

*Дистрофические нарушения:* кожные покровы бледные, сухие, желтушные (следствие отложения урохромов), дряблые, со следами расчесов, мышцы теряют тонус, наблюдаются мелкие подергивания мышц, тремор пальцев и кистей.

*Желудочно-кишечные нарушения:* наблюдаются диспептические явления — снижение аппетита, неприятный (металлический) вкус во рту, появляются тошнота и рвота, нарушение моторики кишечника, стоматиты, кровоизлияния в слизистые оболочки. При далеко зашедшей уремии обнаруживается запах аммиака изо рта больного (запах мочи).

*Сердечно-сосудистые нарушения:* практически в 100 % случаев имеется артериальная гипертензия, которая обычно обусловлена основным заболеванием.

Присоединившаяся ренальная гипертензия усугубляет почечную патологию. Развивается гипертрофия левого желудочка, тоны его приглушены, определяются изменения ЭКГ (иногда они связаны с дискалиемией), наблюдаются нарушения ритма и проводимости (аритмии), на поздних стадиях — уремический перикардит и миокардит, приступы сердечной астмы, отек легких.

*Нарушения со стороны органов дыхания:* в трахее и бронхах часто возникает уремическое воспаление; в легких — серозно-фибринозная пневмония, что проявляется одышкой, кашлем, отеком легких. Характерны одышка, приступы удушья, больные занимают вынужденное сидячее положение.

*Проявления в системе крови:* развивается анемия, иногда очень тяжелая, появляются лейкоцитоз либо лейкопения с нарушением иммунной и фагоцитарной функции лейкоцитов, кровоточивость (анемически-геморрагический синдром), нарушена агрегационная функция тромбоцитов.

*Нарушения со стороны костей и скелета.* При почечной недостаточности создаются условия, приводящие к гипокальциемии:

- нарушается всасывание кальция в желудке и кишечнике;
- кальций расходуется в качестве буфера при метаболическом ацидозе;
- нарушается реабсорбция кальция в почечных канальцах;
- нарушается образование в почках активной формы витамина D;
- развивается вторичный гиперпаратиреоз.

У детей с ХПН замедляется рост, у взрослых появляется боль в костях, позвоночнике, патологические переломы. Рентгенологически определяется остеопороз, остеомаляция.

Наиболее распространенная форма поражения костей при ХПН — *фиброзная остеодистрофия*, вызванная избытком паратгормона. Другое проявление заболевания костей у этих больных — развитие *остеомаляции* как результат деминерализации костей и алюминиевой интоксикации (алюминиевая интоксикация — ятрогенная проблема, связана с приемом алюминийсодержащих антацидных препаратов, проведением гемодиализа).

В условиях нарушения выведения почками органического фосфата развивается *гиперфосфатемия*, образующийся фосфат кальция откладывается в мягких тканях, суставах, сердце и приводит к серьезным нарушениям — кожному зуду, аритмиям, артритам, ишемии.

При ХПН развивается гиперурикемия, что приводит к возникновению вторичной подагры и ее проявлениям — артритам.

**Изменения в тканях зубочелюстной системы.** Изменения слизистой оболочки полости рта при ХПН носят вторичный характер, нередко обусловлены изменениями системы крови и диспепсией. Слизистая оболочка полости рта сухая, истонченная, бледная, легко травмируется зубами или грубой пищей. Процессы репарации в ней снижены, на слизистой щек, дна полости рта формируются поверхностные пятна белого цвета. Осложнением уремии является афтозный стоматит, изъязвления в области переходной складки нижней челюсти. При задержке в организме урохрома может наблюдаться пожелтение слизистой оболочки мягкого и твердого неба, щек, губ. Сосочки языка гипертрофированы, желто-коричневого цвета. Сухость полости рта может привести к развитию паротита. Частым

субъективным признаком является жжение, саднение слизистой оболочки рта. Вследствие снижения как общих, так и местных факторов неспецифической резистентности организма присоединяется вирусная и грибковая инфекция.

Для ХПН характерно развитие почечного ацидоза, что способствует «растворению» костей, уменьшению плотности костной ткани, развивается токсическая остеодистрофия. Характерны расшатывание и выпадение здоровых зубов в связи с остеопорозом в челюстных костях.

*Нарушения метаболизма.* Определенную роль играют гормональные нарушения, обусловленные почечной недостаточностью, в связи с которой происходит задержка в организме гормона роста, глюкагона, инсулина, пролактина и др. Следствием этих гормональных сдвигов являются расстройства углеводного и жирового обмена, снижение уровня половых гормонов, развитие аменореи и импотенции.

При постепенном развитии хронической почечной недостаточности медленно изменяется и гомеостаз — нарастают уровни в крови не только креатинина, мочевины, но производных гуанидина, сульфатов, фосфатов и других метаболитов. Когда диурез сохранен (часто наблюдается полиурия), вода выводится достаточно, а уровень натрия, хлора, магния и калия в плазме не изменяется. Полиурия может привести к гипокалиемии. Очень часто выявляется метаболический ацидоз.

*Нарушения водно-электролитного обмена и КОС организма.* В терминальной стадии (особенно когда возникает олигурия) быстро нарастает азотемия, усугубляется метаболический ацидоз, нарастает гипергидратация, развиваются гипонатриемия, гипохлоремия, гипермагниемия и особенно опасная для жизни гиперкалиемия. Метаболический ацидоз связан с нарушением секреции почками ионов водорода, образованием в канальцевых клетках аммиака и усиленной секрецией с мочой бикарбонатов.

В зарубежной, а в последнее время и в русскоязычной медицинской литературе, наряду с термином ХПН, который употребляется в клинике для оценки степени нарушения азотовыделительной функции почек, употребляется термин «*хроническое (прогрессирующее) почечное заболевание, болезнь (Morbus)*» — термин обычно применяется как часть медицинского названия какой-либо специфической болезни (Chronic renal disease — CRD). Хроническая болезнь почек — это снижение функции почек (снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин) или повреждение почек (выявляемых с помощью визуализационных методов исследования) независимо от его характера и природы на протяжении более трех месяцев. В основе классификации хронической болезни почек лежит величина скорости клубочковой фильтрации. Показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на уровне 90 мл/мин принят за нижнюю границу нормы. Значение СКФ менее 60 мл/мин соответствует гибели 50 % нефронов.

*Стадии хронической болезни почек по NKF/ KDOQI (National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2002):*

- стадия 1 — признаки нефропатии, нормальная СКФ (> 90 мл/мин);
- стадия 2 — признаки нефропатии, легкое снижение СКФ (60–89 мл/мин);
- стадия 3 — умеренное снижение СКФ (30–59 мл/мин);

- стадия 4 — тяжелое снижение СКФ (15–29 мл/мин).
- стадия 5 — терминальная хроническая почечная недостаточность (< 15 мл/мин).

Неуклонное прогрессирование приводит к формированию терминальной стадии почечного заболевания — End stage renal disease (ESRD). Стадии 3–5 соответствуют определению хронической почечной недостаточности (снижение СКФ равно 60 и менее мл/мин). Стадия 5 соответствует терминальной хронической почечной недостаточности (уремия).

### 6.5.5. ПОЧЕЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ (НЕФРОЛИТИАЗ)

**Почечнокаменная болезнь** (nephrolithiasis) — хроническое заболевание, характеризующееся образованием в ткани почек, чашечках и лоханках плотных конкрементов (камней) из неорганических и органических компонентов мочи. Нефролитиаз относится к наиболее частым проявлениям мочекаменной болезни (уролитиаза), при котором происходит образование мочевых камней в различных отделах мочевых путей. В состав большинства мочевых камней входят соли кальция (оксалаты, сульфаты, карбонаты, фосфаты, ураты); камни могут образовываться из мочевой кислоты и цистина. Также в состав мочевых камней входят органические примеси — белки, гликозаминогликаны, слущенный эпителий и др.

*Этиология.* Причины развития нефролитиаза подразделяют на экзогенные (внешние) и эндогенные (внутренне).

К *экзогенным факторам* относятся особенности питания (присутствие в пище большого количества щавелевой и мочевой кислот, нуклеопротеидов, дефицит витаминов А и В<sub>6</sub>, гипервитаминоз D), длительный прием витамина С и теофиллина повышает образование оксалата.

К *эндогенным факторам* относятся нарушение оттока мочи при окклюзии мочеточников, стриктуре уретры, заболеваниях простаты (простатит, аденома, рак), которые способствуют развитию инфекции; инфекции почечной паренхимы, например при пиелонефрите, что сопровождается появлением центров кристаллизации. нарушение обмена веществ (подагра, миеломная болезнь).

Способствуют образованию камней в мочевых путях следующие условия:

- присутствие в моче в высоких концентрациях растворенных солей и мочевой кислоты вследствие их повышенной экскреции или олигурии;
- пониженное содержание в моче ингибиторов камнеобразования (солюбилизаторов и комплексообразователей) — цитратов, солей магния и др.;
- резкие сдвиги рН мочи в кислую и щелочную сторону (при рН = 5 происходит осаждение солей мочевой кислоты; щавелевая кислота кристаллизуется и выпадает в осадок в виде оксалата кальция при рН = 5,5–5,7; в щелочной моче происходит осаждение фосфатов).

*Патогенез* образования мочевых камней окончательно не выяснен. Существуют две теории — *кристаллизационная* и *теория «матрицы»*. Согласно первой образование камня является результатом выпадения кристаллов тех или иных веществ (соли, мочевая кислота, цистин) из насыщенного раствора, чему способствуют соответствующее рН и недостаток ингибиторов кристаллизации. Процесс кристаллизации сопровождается образованием плотных конгломератов,

способных включать в свой состав различные органические вещества и структуры. Теория «матрицы» ставит процесс камнеобразования в зависимость от появления центров кристаллизации, роль которых могут играть белки (например, белок Тамм–Хорсфалля, фибрин), сгустки крови, клеточный детрит и др. Наиболее значимыми осложнениями нефро(уро)литиаза могут являться гидронефроз вследствие окклюзии мочеточника, почечная недостаточность, артериальная гипертензия, пиелонефрит, нефросклероз.

## 6.6. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК

Терапию больных с почечной патологией проводят в условиях специализированного стационара, больные соблюдают щадящий режим, находятся в теплом и сухом помещении. Лечение разнообразных расстройств при этой патологии базируется на этиотропном, патогенетическом, саногенетическом и симптоматическом принципе.

*Этиотропная терапия* направлена на устранение или снижение патогенного действия причинного фактора и неблагоприятных внешних и внутренних условий, послуживших вторичной причиной патологии. Важна санация очагов хронической инфекции. В зависимости от причин патологии применяют антибиотики, глюкокортикоиды, цитостатики, противовирусные препараты. Необходимо восстановление адекватного кровоснабжения почек — гемотрансфузия и (или) переливание изотонического раствора натрия хлорида и глюкозы с одновременным введением альбумина. При наличии обструкции мочевыводящих путей необходимо устранение нарушений оттока мочи в ближайшие часы.

*Патогенетическая терапия* направлена на ликвидацию и разрыв цепи механизмов развития почечной патологии и преследует следующие цели:

— нормализовать функции жизненно важных исполнительных систем организма (сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и др.), регуляторных систем нервной, эндокринной, иммунной);

— ослабить (затормозить) воспалительные или дегенеративные процессы, расстройства метаболизма, эндогенную интоксикацию, нарушения реологических свойств, свертывание крови.

Патогенетическая терапия подразумевает коррекцию водно-электролитного обмена (применение диуретиков при отеках), кислотно-основного состояния (при ацидозе применяют бикарбонат натрия), процессов детоксикации (наиболее эффективным способом ликвидации токсических веществ при почечной недостаточности является гемодиализ), кровоснабжения почек (назначение допамина при системной гипотензии, коррекции артериальной гипертензии гипотензивными препаратами). При гиперфосфатемии перорально назначают фосфатсвязывающие антациды, при гиперкалиемии применяют раствор кальция глюконата. Для коррекции анемии вводят препараты, стимулирующие эритропоэз (эритропоэтин).

При неэффективности консервативной терапии применяют активные методы лечения — гемодиализ с использованием специального прибора гемодиализатора «искусственная почка».

Радикально устранить патологию почек можно при использовании трансплантации почки.

*Симптоматический принцип* заключается в устранении или облегчении вторичных последствий и расстройств, возникающих при патологии почек (анемии, отеков, гипертензии, тромбогеморрагических расстройств, гастритов, энтероколита, перикардита, плеврита, вторичной подагры).

*Саногенетический принцип* — восстановление нарушенных функций, структур, метаболических процессов, усиление регенерации поврежденных клеточно-тканевых структур почек и мочевых путей.

## **РАЗДЕЛ 7**

### **ПАТОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ**

#### **7.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ И МЕХАНИЗМОВ ЕЕ РЕГУЛЯЦИИ**

Эндокринная система — система, состоящая из специализированных структур, расположенных в ЦНС, различных органах и тканях, а также желез внутренней секреции, вырабатывающих специфические биологически активные вещества (гормоны). Наряду с нервной системой она участвует в поддержании гомеостаза, в адаптации к изменяющимся условиям существования, в регуляции физиологических функций и метаболических процессов, влияющих на рост, развитие и размножение.

Нервная и эндокринная системы, представляя собой единый комплекс, имеют и свой морфологический субстрат — нейросекреторные клетки, которые занимают промежуточное положение между нервными и эндокринными элементами. Они выделяют нейросекреты, имеющие сходство и различие и с гормонами, и с медиаторами. Совмещая нервную и эндокринную функции, нейросекреторные клетки гипоталамуса воспринимают импульсы, поступающие к ним из других отделов нервной системы и секретируют в кровь нейрогормоны.

В нейроэндокринной системе выделяют несколько звеньев.

*Центральное звено* — это гипоталамо-гипофизарная система («эндокринный мозг») в целом и гипоталамо-гипофизарный нейросекреторный аппарат в частности, представляющий собой функциональный комплекс, состоящий из гипоталамической области, промежуточного мозга и гипофиза. Главное функциональное значение ее — регуляции вегетативных функций. Со стороны гипоталамуса это осуществляется двумя основными путями:

— *трансаденогипофизарным* (гипофиззависимым), когда вегетативные функции регулируются через комплекс периферических эндокринных желез-мишеней, зависимых от гипофиза;

— *парагипофизарным* (гипофизнезависимым) — через систему эфферентных центральных нейронов ствола головного и спинного мозга, периферических симпатических и парасимпатических нейронов. Этот путь осуществляет секреторные, сосудистые и трофические влияния ЦНС и является важнейшим для мозгового слоя надпочечников, островков Лангерганса, паразитовидных желез.

В формировании гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений участвуют:

— *ризилинг-факторы*, или либерины (тиролиберин, гонадолиберин, соматолиберин и др.), — стимуляторы и статины (соматостатин и др.) — ингибиторы

освобождения гипоталамических гормонов. Это вещества олиго- и полипептидной природы, секретирующиеся в гипоталамусе и поступающие в капилляры портальной системы аденогипофиза;

– *окситоцин и вазопрессин* — активные вещества, которые синтезируются в гипоталамусе и накапливаются в нейрогипофизе (задней доле гипофиза);

– *опиоидные пептиды, эндорфины* (энкефалины, β-эндорфин) — морфиноподобные соединения, фрагменты АКТГ, образующиеся в результате его протеолиза и играющие роль нейромедиаторов и нейромодуляторов.

Нарушение образования в гипоталамусе либерина или статина приводят к расстройству выработки соответствующего тропного гормона в аденогипофизе (например, угнетение секреции тиролиберина приводит к недостаточному образованию тиротропина и т. п.).

*Периферическое звено* — железы, зависимые (щитовидная железа, кора надпочечников, гонады) и независимые (мозговая часть надпочечников, околофолликулярные клетки щитовидной железы, α-, β-, γ-клетки поджелудочной железы, а также гормонопродуцирующие клетки желудочно-кишечного тракта, вилочковой железы и др.) от аденогипофиза.

*Дисперсная (диффузная) эндокринная система* — APUD-система. Апудоциты способны вырабатывать различные пептиды и даже амины и пептиды в пределах одной клетки. При этом пептиды действуют и как гормоны, и как медиаторы. Подобные клетки были обнаружены в ЖКТ, слизистых оболочках бронхов, щитовидной железе, почках, островках Лангерганса, ЦНС. Даже в коре больших полушарий имеются клетки диффузной эндокринной системы, вырабатывающие нейропептидные гормоны. Кроме того, были установлены эндокринные функции сердца (атриальный натрийуретический полипептид, кардиодепрессорный полипептид), почек (эритропоэтин, производные кальциферола), жировой ткани (адипсин, лептин, адипокин-резистин, адипонектин). Оказалось, что многие диффузные эндокриноциты выделяют прогормоны (предшественники), а активный гормон может формироваться уже вне клеток, в крови. Например, предшественники ангиотензинов II и III образуются в печени и диффузных эндокриноцитах разной локализации, а активные гормоны образуются прямо в плазме за счет протеолитического эффекта почечного ренина и легочной ангиотензинконвертазы. В настоящее время насчитывается около 100 гормонов млекопитающих (табл. 10). Отличительными свойствами гормонов являются: высокая и специфическая биологическая активность, секретируемость в циркулирующие жидкости, дистантность действия, тропность физиологического эффекта.

Таблица 10

#### Эндокринные железы и их гормоны

Железы	Гормоны
Шишковидная железа	Мелатонин
Гипоталамус	ТРГ, КРГ, ГнРГ, ГрРГ, лактоотропный гормон. Допамин, соматостатин, гонадотропин ингибиторный гормон. Вазопрессин (антидиуретический гормон), окситоцин
Гипофиз: – передняя доля – задняя доля	ТТГ, АКТГ, ЛГ и ФСГ, гормон роста, пролактин АДГ, окситоцин (хранилище)
Щитовидная железа:	



– фолликулярные	Тироксин, трийодтиронин
– парафолликулярные	Кальцитонин
Паращитовидные железы	Паратиреоидный гормон
Поджелудочная железа (островки Лангерганса)	А-клетки — глюкагон, В-клетки — инсулин, D-клетки — соматостатин, F-клетки — VIP
Надпочечники:	
– кора	Глюкокортикоиды (кортизол), минералкортикоиды (альдостерон), надпочечниковые андрогены
– мозговой слой	Адреналин, норадреналин, допамин

Окончание табл. 10

Железы	Гормоны
Половые железы:	
– яички	Тестостерон, дегидротестостерон, андростендион, эстрогены
– яичники	Прогестерон, эстрадиол, тестостерон
Диффузная эндокринная система кишечника	Гастрин, секретин, бомбезин, холецистокинин и др.
Вилочковая железа	Гормоны, стимулирующие созревание Т-лимфоцитов
Неэндокринные органы, секретирующие гормоны:	
– сердце	Предсердный натрийуретический фактор
– почки	Эритропоэтин, активный витамин D <sub>3</sub>
– жировая ткань	Адипсин, лептин, адипокин-резистин, адипонектин

Некоторые гормоны освобождаются в кровь постоянным, меняющимся по интенсивности потоком (паратгормон, пролактин, тиреоидные гормоны). Но для большинства (АКТГ, СТГ, гонадотропины, стероиды) характерен импульсный режим секреций, когда гормон поступает в кровь порциями, толчками. Инсулин сочетает пульсовую и постоянный режим освобождения. Импульсный характер секреций важен для действия гормона, а его нарушения свойственны некоторым формам патологии.

Органы, ткани и клетки, избирательно реагирующие на гормон, называются мишенями или гормонокомпетентными структурами. Выделяют также гормонозависимые структуры, функционирование которых зависит от соответствующего гормона, и гормоночувствительные, фенотипические признаки которых могут проявиться и без соответствующего гормона, но степень их проявления определяется гормоном. Действие гормонов на клетки осуществляется посредством клеточных рецепторов. Различают два типа таких рецепторов: внутриклеточные и мембранные (поверхностные). В зависимости от химической структуры гормоны действуют различно. Они могут проникать через плазменную мембрану внутрь клетки (стероиды, тиреоидные гормоны) и там взаимодействовать с внутриклеточными рецепторами. Низкомолекулярные гормоны (в том числе и гормоны щитовидной железы) действуют на ядро, происходит активация хроматина и синтез белка фермента *de novo*. Другие (КА, белковые и пептидные гормоны) плохо проникают внутрь клетки, а действуют на нее, контактируя с мембранными рецепторами на ее поверхности, в результате чего происходит активация аденилатциклазы, и изменения в клетке обуславливаются активностью фермента. Ряд гормонов увеличивает проницаемость клеточных мембран для тех или иных веществ, например, инсулин — для глюкозы. Некоторые гормоны действуют че-

рез  $\text{Ca}^{++}$  каналы (через кальмодолин), что также сопровождается активацией различных функций клеток.

Существует несколько путей действия гормонов:

– *эндокринный* (классический): гормон из железы поступает в кровоток и по нему достигает своего эффекторного органа;

– *паракринный*: гормон поступает во внеклеточную жидкость и действует на лежащие рядом другие клетки в железе, не поступая в кровоток;

– *аутокринный*: гормон секретируется во внеклеточную жидкость и вновь поступает в ту же клетку (например, инсулин секретируется  $\beta$ -клетками во внеклеточную жидкость, затем вновь поступает в ту же клетку и тормозит секрецию инсулина);

– *юкстакринный*: гормон из клетки, в которой он синтезирован, оказывает действие на близлежащую клетку, на которой есть рецептор к этому гормону (гемопоэтический фактор роста);

– *нейрокринный* (нейротрансмиттерный): нейротрансмиттеры по аксонам нервной клетки поступают в синаптическую щель и на рецептор конечного органа; в ЦНС нейротрансмиттерами являются допамин, норадреналин, на периферии — допамин.

Один и тот же гормон может обладать несколькими путями действия.

По физиологическому эффекту различают «*пусковые*» гормоны, активизирующие деятельность других желез (аденогипофизотропные гормоны гипоталамуса, кринотропные гормоны передней доли гипофиза, адреналин, норадреналин) и *гормоны-«исполнители»*, оказывающие действие непосредственно на обмен веществ, рост, размножение и т. д. Однако большинство гормонов обладают многообразными эффектами.

В патологии эндокринной системы важное значение имеет нарушение перmissiveй функции гормонов, т. е. способности некоторых гормонов (глюкокортикоидов, КА — гормонов «адаптации») создавать оптимальные условия для действия других гормонов, участвовать в процессах адаптации и резистентности, тем самым поддерживать высокую работоспособность эффекторных клеток. Эффект одного гормона под действием другого может меняться на пострецепторном или эффекторном уровне либо путем влияния одних гормонов на экспрессию рецепторов других. Например, адреналин усиливает гликогенолиз в печени и липолиз в жировой ткани в присутствии кортизола. Глюкокортикоиды контролируют экспрессию адренорецепторов и перmissiveйно влияют на концентрацию цАМФ в клетках, облегчая действие КА на пострецепторном уровне. Поэтому в условиях гипокортицизма адреналин не оказывает должного гликогенолитического действия (болезнь Аддисона протекает с тенденцией к гипогликемии). В то же время гиперкортицизм усиливает гипертензивное действие КА, что имеет значение в патогенезе многих форм повышения артериального кровяного давления.

Основой регуляции деятельности эндокринной системы является принцип обратной связи. Этот принцип впервые был сформулирован М. М. Завадовским под названием «плюс–минус взаимодействие». Различают положительную обратную связь, когда повышение уровня гормона в крови стимулирует высво-

бождение другого гормона (например, повышение уровня эстрадиола вызывает высвобождение ЛГ в гипофизе), и отрицательную обратную связь, когда повышенный уровень одного гормона угнетает секрецию и высвобождение другого (повышение концентрации тиреоидных гормонов в крови снижает секрецию тиреотропина в гипофизе). Благодаря такому механизму саморегуляции при достижении определенной концентрации гормона в крови дальнейшая его выработка тормозится.

В регуляции функции некоторых желез важную роль играет обратная связь с состоянием метаболизма. Так, гормонообразовательная деятельность паращитовидных желез связана с уровнем кальция в крови, продукция инсулина зависит от концентрации глюкозы в крови, отношение  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  определяет секрецию альдостерона.

Отношения антагонизма и синергизма между отдельными эндокринными железами могут складываться лишь временно и меняются в зависимости от ряда условий. Один и тот же гормон в одной и той же дозе, но при различном состоянии организма или в различные возрастные периоды, может вызвать различный эффект. Например, на фоне гипофункции щитовидной железы тироксин в заместительной дозе стимулирует функцию половых желез. Те же дозы тироксина на фоне гипертиреоза угнетают функцию этих желез.

Одна и та же группа гормонов может быть антагонистична в отношении регуляции одних процессов и синергична для других. Так, соматотропин и глюкокортикоиды синергичны в регуляции уровня глюкозы и липидов в крови, но антагонисты в регуляции синтеза белков в мышцах и соединительной ткани.

## 7.2. ЭНДОКРИНОПАТИИ: ВИДЫ, ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ

Под нормальной инкреторной функцией понимается такой уровень инкреции, который обеспечивает потребности организма в каждый данный момент его существования в конкретных условиях среды. Расстройства эндокринной системы, нарушения ее инкреторной функции называются *эндокринопатиями*. Основные виды эндокринопатий представлены в табл. 11.

Таблица 11

Классификация эндокринопатий

Принцип классификации	Виды эндокринопатий
Инкреторная активность железы	1. Гиперфункциональная (чрезмерно высокая инкреция). 2. Гипофункциональная (чрезмерно низкая инкреция). 3. Дисфункциональная (качественное изменение инкреции)
Распространённость процесса	1. Моногландулярная (поражение одной железы). 2. Полигландулярная (множественное поражение желез)
Масштаб поражения железы	1. Парциальная (нарушение секреции или эффектов одного гормона). 2. Субтотальная (нарушение секреции нескольких гормонов). 3. Тотальная (нарушение выработки всех гормонов железы)
Изменение продукции гормона железой или нарушение периферического	1. Абсолютная недостаточность или избыточность гормонального эффекта (низкая или высокая продукция гормона железой). 2. Относительная недостаточность или избыточность гормонального эффекта (секреция гормонов нормальная, но нарушен периферический

эффекта	эффект). 3. Относительно-абсолютная недостаточность или избыточность гормонального эффекта (одновременное наличие обоих компонентов)
Уровень повреждения	1. Первичная (поражение самой железы). 2. Вторичная (нарушение функции железы, связанное с поражением гипофиза). 3. Третичная (нарушение функции железы, связанное с поражением гипоталамуса)

Нередко для патологии эндокринной системы характерны одновременные нарушения функции нескольких эндокринных желез, что связано с особенностями их регуляции. Чистая моногланулярная эндокринопатия и в клинике, и в эксперименте встречается лишь на самых ранних стадиях патологического процесса. В последующем вторично вовлекаются в процесс другие эндокринные органы. Полигланулярные эндокринопатии бывают центрального происхождения (гипоталамо-гипофизарные), аутоиммунного характера, рецепторными и наследственными.

Аутоиммунные эндокринопатии проявляются поражением нескольких желез, имеющих сходные или общие антигены (например, аутоиммунный синдром Шмидта — аутоиммунный полигланулярный синдром 2 типа включает недостаточность надпочечников, лимфоцитарный тиреоидит, гипопаратиреоз и недостаточность половых желез). Рецепторная полигланулярная эндокринопатия проявляется неэффективностью действия многих гормонов на их мишени (псевдогипопаратиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм, первичный гипотиреоз). Наследственные полигланулярные синдромы характеризуются аномалией экспрессии онкогенов и неопластическими процессами в гормонообразующих клетках.

### **7.3. ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЭНДОКРИННЫХ РАССТРОЙСТВ**

Нарушения деятельности эндокринной системы могут быть обусловлены действием разнообразных этиологических факторов (биологических, физических, химических, социальных и психогенных), особенно действующих в неблагоприятных условиях внешней и внутренней среды организма. Среди этиологических факторов, вызывающих развитие эндокринопатий особое значение имеют:

- нервно-психические дистресс-факторы;
- механические, токсические, инфекционные факторы, ионизирующая травматизация структур ЦНС и периферических эндокринных желез;
- недостаточность в пище и воде субстратов, необходимых для синтеза гормонов и других БАВ.

Различают три основных звена патогенеза эндокринопатий:

- нарушение центральных механизмов регуляции эндокринных функций;
- первично-железистые механизмы эндокринных расстройств;
- периферические (внежелезистые) механизмы эндокринных расстройств.

*Нарушение центральных механизмов регуляции эндокринных функций могут быть обусловлены повреждением:*

– на уровне коры головного мозга, нейронов, секретирующих гипоталамические гормоны (тромбозы, эмболии, кровоизлияния, воспаления, опухоли); психические травмы, стрессовые состояния, психозы, неврозы;

– аденогипофиза (нарушение его кровоснабжения, генные дефекты, травмы, инфекции, опухоли, аутоиммунные процессы).

Основу этих расстройств составляет нарушение трансгипофизарного и парагипофизарного путей регуляции эндокринных желез.

При поражении гипоталамической области может возникнуть сложный симптомокомплекс, характеризующийся вегетативными, эндокринными, обменными и трофическими расстройствами — *гипоталамический или диэнцефальный синдром*. В основе этих расстройств лежит прекращение или искажение активирующих импульсов, посылаемых прямо, или опосредовано нервной системой к эндокринным органам. Этот синдром может быть первичным (при заболеваниях головного мозга) и вторичным (при заболеваниях внутренних органов, эндокринных желез, периферической нервной системы и др.). Клиническая картина синдрома разнообразна в зависимости от уровня поражения. Нарушаются соматические функции, обмен веществ, терморегуляция, половые инстинкты, функция эндокринных органов, появляются вегетосудистые, психические, двигательные расстройства.

В патогенезе ряда эндокринопатий важную роль может играть нарушение обратной связи между периферическими эндокринными железами и гипоталамо-гипофизарной системой (изменение чувствительности гипоталамуса и гипофиза к концентрации гормонов периферических желез).

*Первично-железистые механизмы эндокринных расстройств.* Местные патологические процессы в эндокринных органах, меняя их функциональную активность, приводят к нарушению биосинтеза и секреции гормонов, а соответственно и к эндокринным нарушениям. Причинами этого могут быть:

– инфекции (например, при туберкулезе надпочечников развивается болезнь Аддисона вследствие постепенного разрушения ткани железы, приводящего к её гипофункции; при эпидемическом паротите развивается орхит, ведущий к атрофии яичек);

– аутоаллергические (аутоиммунные) процессы: аутоиммунные эндокринопатии могут проявляться как органоспецифические заболевания, причиной которых являются тканеспецифические антитела. Антитела, реагируя с рецепторами на поверхности клеток, предназначенными для гормонов или медиаторов, могут стимулировать, экранировать или вызывать деструкцию рецепторов. Патогенез инсулинзависимого сахарного диабета может быть связан как с образованием антител, повреждающих  $\beta$ -клетки островков Лангерганса, так и антител, инактивирующих инсулин крови. Примером стимулирующего действия антител, имитирующего избыточный эффект соответствующих гормонов является аутоиммунный механизм развития Базедовой болезни, приводящий к гиперфункции щитовидной железы.

Аутоиммунные эндокринопатии могут быть также частью системных аутоиммунных процессов. При этом антитела образуются не к одному, а ко многим антигенам, что создает основу для развития аутоиммунных плюригландулярных

расстройств (например, сочетание диффузного тиреотоксического зоба, сахарного диабета, недостаточности надпочечников и др.);

– прямое или опосредованное действие химических ингибиторов гормонообразования, токсинов, некоторых фармакологических препаратов на определенные клеточные структуры периферических желез. Например, аллоксан поражает  $\beta$ -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, угнетая выработку инсулина, вызывает аллоксановый диабет; мерказолил тормозит выработку тироксина, что приводит к гипотиреозу. Некоторые пищевые факторы — родиниды и цианиды репы, редьки, кабачковых, краснокочанной капусты, маниоки и тапиоки — в больших дозах могут вызвать понижение продукции тиреоидных гормонов; солодка имеет в своем составе аналог альдостерона;

– врожденная неполноценность железы, генетически детерминированные дефекты ферментных систем, участвующих в биосинтезе гормона (врожденный адреногенитальный синдром, некоторые формы кретинизма, возникающие еще до рождения или в детском возрасте). Хромосомные болезни синдром Клайнфельтера, синдром Шерешевского–Тернера сопровождаются гипофункцией надпочечников, половых желез;

– опухолевый процесс в железе. При этом клиника заболевания зависит от того, продуцирует ли опухоль гормон или только сдавливает ткань, приводя к атрофии участка железы. В первом случае появляются симптомы гиперфункции, во втором — гипофункции железы. Например, феохромоцитома (образование из хромоаффинной ткани), время от времени выбрасывающая в кровоток большое количество адреналина, провоцирует тем самым тяжелые гипертонические кризы. Иногда опухоли эндокринных желез продуцируют гормоны, не свойственные данной железе, а в опухолях неэндокринных органов возможны эктопические очаги образования гормонов. Например, рак легких может продуцировать АКТГ;

– алиментарные нарушения, дефицит компонентов, необходимых для синтеза гормона. Так, недостаточность йода ведет к гипотиреозу, развитию эндемического зоба; недостаток в пищевом рационе холестерина нарушает образование стероидных гормонов;

– травмы, расстройства кровообращения, сопровождающиеся повреждением эндокринного органа. Например, при длительном спазме сосудов аденогипофиза, возникает нарушение секреции гормонов этой железы;

– истощение на почве длительной гиперфункции, например, недостаточность  $\beta$ -клеток островкового аппарата поджелудочной железы, стимулируемая длительной гипергликемией.

*Периферические (внежелезистые) механизмы развития эндокринных расстройств* (внежелезистая эндокринопатия) — нарушения продукции и/или действия гормонов, не связанные с первичным поражением эндокринных желез или регулирующих их деятельность аппаратов. К внежелезистым относятся эндокринопатии, вызванные эктопической продукцией гормонов за пределами основной образующей их железы, а также обусловленные изменениями, связанными с циркуляцией гормонов в кровеносном русле и повреждениями на клеточном уровне. Они определяют активность уже выделившегося в кровь гормона. В патологии это может проявляться избыточностью или недостаточностью гормо-

нального эффекта. Эндокринные расстройства, связанные с циркуляцией гормона в кровеносном русле, могут возникнуть по ряду причин:

– нарушения связывания гормонов белками плазмы. Большая часть гормонов (кортикостероиды, тироксин, инсулин, половые гормоны) образуют в крови комплекс с белками плазмы. Наиболее известные транспортеры гормонов — транстиретин (преальбумин), переносящий тиреоидные гормоны, тироксинсвязывающий глобулин, тестостеронсвязывающий глобулин, кортикостероидсвязывающий глобулин, альбумин неспецифический, фиксирующий тиреоидные и ряд стероидных гормонов. Любое усиление или ослабление связи их с гормонами нарушает снабжение эффекторов последними. Например, при уменьшении в крови концентрации тироксинсвязывающего глобулина развивается гипертиреоз; при болезнях печени, приводящих к гипо- или диспротеинемии, могут быть нарушения гормонального баланса; усиление связывания инсулина приводит к инсулиновой недостаточности;

– инактивация циркулирующего гормона. Это может быть связано с образованием антител к гормону (к инсулину, СТГ, АКТГ, вазопрессину). К инаktivации циркулирующего гормона ведет и увеличение количества фермента, ингибирующего его активность. Например, избыток инсулиназы, образующейся в печени и разрушающей инсулин. Снижение эффекта гормона может быть связано с увеличением содержания его функциональных антагонистов (вторичный сахарный диабет при гиперкортицизме, феохромоцитоме), а также лекарственных препаратов (гипоандрогенизм и импотенция под влиянием блокатора гистаминовых рецепторов циметидина). Эндокринные расстройства могут возникать и при нарушении инаktivации гормона. Так, замедление клиренса альдостерона и половых стероидов в печени при хронической печеночной недостаточности ведет к вторичным внежелезистым гиперальдостеронизму, гиперэстрогенизму с соответствующей симптоматикой (отеки, гинекомастия и др.);

– изменения реактивности периферических эффекторов к действию гормона в результате извращения, повышения, понижения чувствительности гормональных рецепторов, отсутствия или уменьшения их количества, блокады гормонального рецептора. Примерами этого являются избыточный рост волос у женщин по мужскому типу (гирсутизм) при повышенной чувствительности волосяных фолликулов к эндогенным андрогенам, некоторые формы карликовости при нормальном содержании гормона роста в крови (такие больные не реагируют на соматотропин, последний не стимулирует (как в норме) соматомедин, через который соматотропин влияет на рост). Снижение концентрации рецепторов к инсулину может играть решающую роль в патогенезе инсулинрезистентности и диабета II типа. Дефицит рецепторов к вазопрессину на эпителии почечных канальцев лежит в основе нефрогенного несахарного диабета;

– расстройство метаболизма гормонов в органах и тканях может изменять биологическую активность гормона. Например, глюкокортикоидная активность снижается при усилении превращения кортизола в кортизон, или наоборот, повышается при активации метаболизма кортизона в кортизол (особенно, в печени);

– нарушение процесса выведения гормонов может привести к эндокринным расстройствам. Так, уменьшение процесса деградации и усиление реабсорбции в почках может привести к повышению биологической активности гормонов;

– перемена условий действия гормонов. Изменение концентрации ионов в тканях может усиливать, ослаблять и даже извращать действие различных секретов. Например, ионы кальция могут усиливать физиологическую активность адреналина — повышение концентрации ионов калия ослабляет, а при определенных условиях и извращает адреналовый эффект; увеличение концентрации водородных ионов активизирует действие тироксина, в щелочной среде активность этого гормона падает; действие адреналина на кровяное давление усиливается при избытке в крови аминокислот и др.

**Внутриутробные эндокринопатии.** Эндокринные нарушения могут возникнуть и у плода во внутриутробном периоде. В этом случае действие вышеуказанных этиологических факторов реализуется через материнский организм, так как последний вместе с плодом является единым комплексом — функциональной системой «мать – плацента – плод». При нарушении функции той или иной эндокринной железы в материнском организме происходят изменения функциональной активности и соответствующая морфологическая перестройка гомологичного органа плода. Например, гиподисфункция эндокринной железы матери приводит вначале к компенсаторной гипердисфункции и гипертрофии гомологичной железы плода, которая в дальнейшем может смениться ранним истощением и вторичным снижением ее функциональной активности. Наоборот, гипердисфункция эндокринных органов матери ведет к гиподисфункции и недоразвитию одноименных желез плода.

При патологии эндокринных желез, как и при всех заболеваниях, наряду с нарушением функций развиваются компенсаторно-приспособительные механизмы. Например, при удалении части паренхимы коркового вещества надпочечника развивается гипертрофия и гиперплазия секреторных клеток железы; при гиперсекреции глюкокортикоидов — уменьшение их связывания с белками крови, благодаря чему они быстрее инактивируются и выводятся из организма и др.

**Роль эндокринных нарушений в патогенезе неэндокринных заболеваний.** Различные нарушения эндокринной системы играют важную роль в развитии не только собственно эндокринной патологии, но и в патогенезе неэндокринных заболеваний. Так, в частности, установлена важная роль гормонального фактора в патогенезе атеросклероза, артериальной гипертензии, ИБС, опухолей, патологии кожи, аллергических и других иммунопатологических процессов. Известно, что недостаток кортикостероидов способствует развитию ревматизма, бронхиальной астмы, избыток глюкокортикоидов, катехоламинов, альдостерона может привести к артериальной гипертензии, избыток минералокортикоидов вызывает нефросклероз, гипертонию, изменения в сердце. Учитывая важную роль эндокринной системы в процессах поддержания гомеостаза, необходимо помнить, что эндокринные расстройства будут занимать важное место в механизмах нарушения резистентности и адаптации организма к разным экзо- и эндогенным патогенным факторам. В связи с этим гормонотерапия получила широкое при-



менение в комплексном лечении ряда соматических болезней, дисрегуляторных висцеропатий.

## **7.4. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ОТДЕЛЬНЫХ ЭНДОКРИННЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ**

### **7.4.1. ПАТОЛОГИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ**

Типовые формы расстройств гипоталамо-гипофизарной системы классифицируют с учётом следующих критериев:

- уровня продукции или эффектов гормонов: гипофункция (гипопитуитаризм) и гиперфункция (гиперпитуитаризм);
- «масштаба» поражения аденогипофиза: парциальные и тотальные;
- происхождения: первичные (гипофизарные) и вторичные (гипоталамические).

#### **Гипофункция гипоталамо-гипофизарной системы**

Наиболее часто встречаются парциальные формы гипофункциональной эндокринопатии гипоталамо-гипофизарной системы. Понятие «тотальный гипопитуитаризм (пангипопитуитаризм)» применяют при повреждении 75–90 % паренхимы аденогипофиза. Примерами этой патологии являются гипофизарная кахексия (болезнь Симмондса) и послеродовой гипопитуитаризм (синдром Шихена).

#### **Болезнь Симмондса (пангипопитуитаризм, гипофизарная кахексия)**

*Этиология:* болезнь возникает в результате массивного повреждения (атрофии, некроза) гипоталамуса или аденогипофиза, которые могут быть следствием нарушения кровообращения, аутоиммунных процессов, гормональнонеактивных аденом гипофиза, травм, инфекций, интоксикаций, длительного голодания.

*Патогенез и проявления* определяются дефицитом различных тропных гормонов аденогипофиза и включают гипофункцию надпочечников, щитовидной и половых желез и проявляются признаками полигормональной недостаточности.

Недостаток СТГ проявляется прогрессирующей потерей массы тела, (вплоть до кахексии), атрофией мышц, дистрофическими изменениями кожи и её производных (сухость, морщинистость кожи, ломкость волос и ногтей), преждевременным старением, дегенеративными изменениями костной ткани (декальцификация, остеопороз).

Дефицит ТТГ вызывает развитие гипотиреоза, что проявляется снижением памяти, физической активности, апатией, депрессией, дистрофическими изменениями в органах, гипотермией.

Угнетение образования гонадотропинов сопровождается снижением половой функции, бесплодием, у женщин — нарушением менструального цикла, преждевременным наступлением менопаузы.

Снижение синтеза АКТГ приводит к развитию гипокортицизма, проявляющегося дефицитом глюко- и минералокортикоидов (гипогликемия, гипонатриемия, мышечная слабость, артериальная гипотензия).

**Синдром Шихена**, как разновидность гипоталамо-гипофизарной недостаточности, развивается у женщин, после осложненных обильным кровотечением

родов. Характеризуется агалактией (отсутствием секреции молока после родов) в сочетании с клиническими проявлениями вторичного гипогонадизма, вторичного гипокортицизма и вторичного гипотиреоза. Предрасполагающим фактором в данном случае являются изменения нейроэндокринной системы во время беременности, в частности гиперплазия передней доли гипофиза, который более чувствителен к ишемии.

**Парциальная гипофункция гипоталамо-гипофизарной системы.** Характеризуется преобладанием в клинической картине признаков недостаточности одного из гормонов аденогипофиза:

- гипоталамо-гипофизарная карликовость (гипофизарный нанизм) развивается при дефиците СТГ или соматолиберина;
- гипоталамо-гипофизарный гипогонадизм (гипофизарный евнухоидизм, гипофизарный инфантилизм) развивается при дефиците ФСГ, ЛГ;
- гипофизарное (нейроэндокринное) ожирение связано с дефицитом липотропина;
- адипозогенитальная дистрофия связана с дефицитом гонадолиберина, ФСГ, ЛГ;
- гипоталамо-гипофизарный гипокортицизм развивается при недостаточной продукции АКТГ;
- гипоталамо-гипофизарный гипотиреоз является следствием дефицита ТТГ.

**Гипоталамо-гипофизарная карликовость (нанизм).** Гипоталамо-гипофизарный нанизм (от греч. *nanos* — карлик) — патология, связанная с недостаточной продукцией СТГ, и нередко — гонадотропинов. Часто это заболевание проявляется уже на стадии внутриутробного развития.

*Этиология:* врожденная гипоплазия гипофиза вследствие действия на плод вредных факторов, нарушение кровообращения, опухоли гипофиза. Недостаточность эффектов СТГ может быть следствием дефекта рецепторов к гормону роста. Иногда встречаются наследственные формы патологии с аутосомным и сцепленным с полом типом наследования.

*Патогенез и проявления.* В результате недостатка СТГ снижается синтез белка, что ведет к замедлению роста и резкому отставанию в физическом развитии. Взрослые люди с таким заболеванием имеют низкий рост (у мужчин ниже 130 см и у женщин менее 120 см), у них сохраняются детские пропорции тела (преобладание длины туловища над длиной конечностей). Характерно нарушение образования компонентов соединительной ткани — снижение её эластичности и дряблость кожи. Поэтому лицо рано приобретает старческий вид, т. н. «старообразный юнец», и по внешнему виду трудно определить возраст такого человека. Умственное развитие, как правило, нормальное, иногда характерна инфантильность в поведении, снижение памяти и умственной работоспособности. Часто наблюдается недоразвитие половой системы, вторичных половых признаков и бесплодие из-за дефицита гонадотропинов. Вследствие недостатка метаболических эффектов СТГ может быть тенденция к ожирению и гипогликемии.

**Гипоталамо-гипофизарный гипогонадизм.** Заболевание является следствием недостаточной выработки гонадотропинов.

*Этиология:* инфекции, интоксикации, опухоли гипоталамуса, психоэмоциональное перенапряжения, анорексия.

*Патогенез и проявления.* У мальчиков и юношей недостаток ФСГ и ЛГ приводит к угнетению образования андрогенов. Это проявляется в виде **евнухоидизма**. Характерны: высокий рост, длинные тонкие конечности, слабое развитие скелетной мускулатуры, относительно широкий таз, бледная кожа. Наблюдается недоразвитие половых желез и вторичных половых признаков — скудный рост волос на лице, высокий тембр голоса, нарушение половой функции и неспособность к деторождению. Недостаток у взрослых мужчин ФСГ приводит

к угнетению сперматогенеза и нарушению способности к оплодотворению.

У девочек и девушек недостаток продукции гонадотропинов проявляется **гипофизарным инфантилизмом**. Характерно недоразвитие молочных желез, нарушение менструального цикла, часто бесплодие. Может быть психическая неустойчивость, легкая ранимость, перемены настроения.

**Адипозогенитальная дистрофия (болезнь Фрелиха).** Развитие болезни обусловлено поражением ядер гипоталамуса, регулирующих аппетит (вентромедиальных), и ядер, обуславливающих биосинтез и секрецию гонадолиберина (медиобазальных).

*Этиология:* поражения гипоталамуса и гипофиза инфекционного или опухолевого генеза, как во внутриутробном периоде, так и после рождения.

*Патогенез и проявления.* Нарушение гормонального гомеостаза характеризуется снижением секреции ФСГ, ЛГ, ТТГ. Повышается секреция АКТГ, инсулина. Усиливается липогенез, наблюдается гиперплазия адипоцитов. Происходит задержка в организме натрия и хлоридов, усиливается выведение калия.

Заболевание проявляется повышением аппетита (булимия), ожирением и гипогонадизмом. Характерно отложение жира в нижней части живота, таза, верхней части бедер, а также недоразвитие первичных и вторичных половых признаков, у мальчиков — ложная гинекомастия.

**Нейроэндокринное (гипофизарное) ожирение.** Развитие ожирения связано с недостаточной продукцией липотропина.

*Этиология:* поражение гипофиза или гипоталамуса.

*Патогенез и проявления.* Дефицит гипофизарного липотропина — пептида, обладающего липолитическим действием, является ведущим звеном патогенеза гипофизарного ожирения. Для гипофизарного ожирения характерно отложение жира на животе, спине и проксимальных отделах конечностей при относительной «худобе» голеней и предплечий

**Гипоталамо-гипофизарный гипокортицизм.** Обусловлен дефицитом АКТГ, ведет к недостаточности коры надпочечников, которая проявляется преимущественно дефицитом продукции глюкокортикоидов. Отличием от первичного гипокортицизма является отсутствие гиперпигментации кожных покровов, которая обусловлена меланофорными эффектами АКТГ (проявления см. в разделе: гиподисфункция коры надпочечников).

**Гипоталамо-гипофизарный гипотиреоз.** Обусловлен недостаточной продукцией тиреолиберина и (или) ТТГ. Основные проявления определяются не-

достаточностью тиреоидных гормонов ( $T_3$  и  $T_4$ ) в крови и тканях (см. Гипотиреоз).

### **Гиперфункция гипоталамо-гипофизарной системы**

Избыток содержания или эффектов гормонов гипоталамо-гипофизарной системы, характеризуется, как правило, парциальной патологией.

В большинстве случаев гиперпитуитаризм является результатом появления гормонпродуцирующей аденомы передней доли гипофиза (реже злокачественных опухолей или патологии гипоталамуса, сопровождающейся гиперпродукцией либеринов).

Выделяют следующие основные формы гиперфункции гипоталамо-гипофизарной системы:

- гигантизм или акромегалия (гиперпродукция соматолиберина и(или) СТГ);
- раннее половое созревание (гиперпродукция гонадолиберинов и (или) гонадотропинов);
- болезнь Иценко–Кушинга (избыточное образование АКТГ);
- гипоталамо-гипофизарный гипертиреоз (гиперпродукция ТТГ или тиреолиберина).

**Гигантизм.** Развитие заболевания обычно связано с гиперпродукцией СТГ эозинофильной аденомой гипофиза, гораздо реже — с избытком соматолиберина или сниженем выработки соматостатина.

*Этиология:* ведущее значение имеют различные инфекции, возникающие в детском возрасте или внутриутробно, ведущие к гиперплазии клеток аденогипофиза.

*Патогенез и проявления.* СТГ осуществляет свои физиологические эффекты через соматомедины (инсулиноподобный фактор роста), синтезируемые в основном в печени в ответ на стимулирующее влияние СТГ. Соматомедины оказывают анаболическое действие (повышают синтез белка), стимулируют липолиз в жировой ткани, активируют глюконеогенез, увеличивая тем самым уровень глюкозы в крови. Основным проявлением гигантизма является высокий рост (выше 200 см у мужчин и 190 см у женщин) при сохранении нормальных пропорций тела, увеличение размера внутренних органов (спланхномегалия), мышечная слабость, гипергликемия, раздражительность, нарушение сна, снижение умственной работоспособности, иногда гипогенитализм и бесплодие.

**Акромегалия.** Обычно развивается в результате гиперпродукции СТГ, как правило, у лиц с закончившимся физиологическим ростом. Однако может возникать в результате увеличения чувствительности тканей, их рецепторов к СТГ.

*Патогенез и проявления.* Причины развития и инициальные звенья патогенеза те же, что и при гипофизарном гигантизме (см. выше). Проявляется патологическим диспропорциональным ростом костей скелета (чаще кистей рук, стоп), мягких тканей, внутренних органов, а также изменением внешнего облика (огрубение черт лица: увеличение надбровных дуг, скуловых костей, носа и ушей, губ, подбородка, межзубных промежутков). Характерны нарушения обмена веществ (стойкая гипергликемия, повышение в крови уровня холестерина), снижение половой функции.

**Синдром гипофизарного (истинного) преждевременного полового развития.** Развивается вследствие преждевременной избыточной секреции гонадолиберина или гонадотропинов.

*Этиология:* опухоли или другие патологические процессы (инфекционные энцефалиты, дисциркуляторные энцефалопатии) в гипоталамо-гипофизарной области.

*Патогенез и проявления.* Патогенез преждевременного полового созревания связан с преждевременной импульсной секрецией рилизинг-фактора ЛГ гипоталамусом, который усиливает образование гонадотропных гормонов. Возможно, также уменьшение влияния тормозящих центров на гипоталамо-гипофизарную активность, например, выключение тормозящего влияния мелатонина, продуцируемого эпифизом, на гонадотропную функцию гипофиза, приводящее к «запуску» пубертата. Преждевременное половое созревание характеризуется появлением отдельных или всех вторичных половых признаков, в некоторых случаях — наступлением половой зрелости (у девочек до 8-, у мальчиков до 9-летнего возраста).

**Болезнь Иценко–Кушинга.** Болезнь Иценко–Кушинга — патология гипоталамо-гипофизарной системы, возникающая вследствие гиперпродукции АКТГ. Имеет место при базофильной аденоме гипофиза, а также при избыточном синтезе кортиколиберина гипоталамусом. Клинические проявления обусловлены повышенным образованием кортикостероидов, в основном глюкокортикоидов, гиперплазированными надпочечниками и типичны для гиперкортицизма (см. синдром Иценко–Кушинга).

**Гипоталамо-гипофизарный гипертиреоз** обусловлен гиперпродукцией тиреолиберина или ТТГ. Наиболее частая причина — гормонсекретирующая аденома гипофиза.

#### **Патология гипоталамо-нейрогипофизарной системы**

Расстройства функции нейрогипофиза приводят к нарушениям водного баланса в результате недостаточности или избыточности эффектов АДГ. К ним относятся центральные формы несахарного диабета (недостаточность эффектов АДГ) и синдром неадекватной секреции АДГ (избыточность эффектов АДГ).

**Несахарный диабет.** Центральные формы несахарного диабета (несахарного мочеизнурения) развиваются в результате дефицита АДГ или недостаточности его эффектов.

*Этиология:* опухоли, инфекции, травмы гипоталамуса, наследственный дефект почечных рецепторов к АДГ.

*Патогенез и проявления.* В основе недостаточности эффектов АДГ лежит снижение его секреции в кровоток (торможение транспорта АДГ к нейрогипофизу, расстройства накопления и выделения АДГ в кровь) или чувствительности рецепторов АДГ в почках.

К основным проявлениям несахарного диабета относятся:

- полиурия (увеличение суточного диуреза, обычно до 3–15 л), моча имеет низкую осмолярность, вследствие снижения реабсорбции воды в почках;
- полидипсия (избыточное потребление жидкости) обусловлена патологической жаждой, количество выпиваемой жидкости составляет 3–30 л, при невосполнении потерянной жидкости может развиваться гипогидратация;

– артериальная гипотензия может развиваться из-за снижения вазопресорного эффекта АДГ и гиповолемии;

– гиперосмолярность плазмы крови и гипернатриемия вследствие активации выработки альдостерона;

– нарушение функции ЖКТ связано с увеличением потребления жидкости и нарушением секреции пищеварительных соков. Характерно уменьшение слюноотделения, гастрит, запоры.

**Синдром неадекватной секреции АДГ.** Синдром неадекватной секреции АДГ (синдром Пархона) развивается в условиях гиперпродукции АДГ.

*Этиология:* избыточное образование АДГ в гипоталамусе может иметь место после травм, нейрохирургических вмешательств, нейроинфекций. Встречается эктопический синтез АДГ (например, мелкоклеточными карциномами лёгких).

*Патогенез и проявления.* В результате избыточного синтеза нейросекреторными клетками гипоталамуса АДГ и увеличения реабсорбции воды в дистальных извитых канальцах почек развивается положительный водный баланс. К проявлениям избыточной продукции АДГ относятся: олигурия, увеличение массы тела вследствие гипергидратации, гипоосмолярность плазмы крови, гипонатриемия, симптомы «водной интоксикации»: адинамия, вялость, тошнота.

#### **7.4.2. ПАТОЛОГИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ**

Надпочечники — парные эндокринные железы, состоящие из коркового и мозгового слоя. На долю коры приходится около 80 % массы железы. Кора надпочечников синтезирует кортикостероиды (минерало- и глюкокортикоиды, а также дегидроэпиандростерон), хромоаффинные клетки мозговой части — КА.

Типовые формы патологии надпочечников подразделяют на две большие группы: гиперфункциональные и гиподисфункциональные. Различают парциальные, смешанные и тотальные формы гипер- и гипокортицизма.

Гиперфункциональные парциальные состояния:

– гиперкортицизм (гиперальдостеронизм, синдром и болезнь Иценко–Кушинга, аденогенитальный синдром);

– гиперпродукция КА мозговым веществом.

Гиподисфункциональные состояния (надпочечниковая недостаточность):

– острая надпочечниковая недостаточность;

– хроническая надпочечниковая недостаточность.

#### **Надпочечниковая недостаточность**

Гиподисфункциональные состояния надпочечников обозначают как «надпочечниковая недостаточность». Среди множества состояний, сопровождающихся надпочечниковой недостаточностью, наибольшее клиническое значение имеют болезнь Аддисона (хроническая надпочечниковая недостаточность) и синдром Уотерхауса–Фридериксен (острая недостаточность коры надпочечников).

**Острая недостаточность коры надпочечников** — синдром, развивающийся в результате резкого снижения или полного прекращения секреции корой надпочечников различных кортикостероидных гормонов.

*Этиология:* первичная острая надпочечниковая недостаточность имеет место при синдроме Уотерхауса–Фридериксен, который является следствием кровоизлияния в надпочечники и истощения адаптационных гипофизарно-адреналовых механизмов при септической инфекции. Причиной острой недостаточности надпочечников также может быть деструкция их коры вследствие нарушения кровообращения при шоке, ДВС-синдроме, тромбозе сосудов.

*Патогенез и проявления.* В основе патогенеза острой недостаточности коры надпочечников лежит декомпенсация расстройств водно-солевого, углеводного и других видов метаболизма, развитие острой сердечно-сосудистой недостаточности. Проявления острой надпочечниковой недостаточности связаны с резким дефицитом глюко- и минералкортикоидов. Развивается гипогликемия, сильная мышечная слабость, гипогидратация организма, недостаточность кровообращения, снижение АД, вплоть до коллапса, повышение температуры тела, абдоминальный синдром (тошнота, рвота, диарея, боли в животе).

### **Хроническая недостаточность коры надпочечников**

Различают первичную и вторичную хроническую недостаточность коры надпочечников. Первичная надпочечниковая недостаточность вызвана истощением коры надпочечников, вторичная — недостатком или прекращением синтеза АКТГ гипофизом.

**Болезнь Аддисона** (бронзовая болезнь) — хроническая первичная недостаточность коры надпочечников. Возникает при двустороннем поражении надпочечников, приводящем к их недостаточности, т. е. уменьшению (или прекращению) секреции глюкокортикоидов и минералокортикоидов, надпочечниковых андрогенов. Болезнь Аддисона возникает при поражении более 90 % ткани надпочечников.

*Этиология:* среди причин большое значение имеют аутоиммунное поражение надпочечников (в 80 % случаев заболевания), хронические инфекции (туберкулез, сифилис и др.).

Вторичная форма (центрогенная, гипоталамо-гипофизарная) вызвана поражением гипоталамуса или гипофиза, сопровождающимся дефицитом кортиколиберина или АКТГ, что приводит к гипофункции коры надпочечников. Ятрогенная форма болезни Аддисона является следствием прекращения введения в организм кортикостероидов после длительного их применения с лечебной целью, что обусловлено продолжительным угнетением функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и атрофией коры надпочечников. Развивающееся при этом состояние обозначают как «синдром отмены кортикостероидов».

*Патогенез и проявления.* В патогенезе заболевания основное значение имеет постепенно нарастающий дефицит глюкокортикоидов, приводящий к торможению глюконеогенеза и развитию гипогликемии, а также снижение синтеза минералокортикоидов и андрогенов. Клинически, патология проявляется мышечной слабостью, утомляемостью (развивается вследствие дисбаланса ионов в биологических жидкостях и мышцах: уменьшение  $\text{Na}^+$ , избыток  $\text{K}^+$ ; нарушение транспорта  $\text{Ca}^{++}$ ).

Полиурия обусловлена снижением реабсорбции жидкости в канальцах почек вследствие гипoadгестеронизма. Вследствие полиурии может развиваться гипогидратация организма, гиповолемия и гемоконцентрация.

Артериальная гипотензия связана с глюко- и минералокортикоидной недостаточностью.

Недостаточность секреции пищеварительных соков, повышение осмолярности кишечного содержимого, обусловленное экскрецией  $\text{Na}^+$  в просвет кишечника, приводят к развитию осмотической диареи, нарушению переваривания и всасывания пищи.

Гиперпигментация кожи и слизистых развивается только при первичной надпочечниковой недостаточности и обусловлена повышением (в условиях дефицита кортизола) секреции аденогипофизом как АКТГ, так и меланоцитостимулирующего гормона.

Осложнением болезни Аддисона может быть надпочечниковый криз, протекающий с симптоматикой острой надпочечниковой недостаточности.

### **Гиперфункция коры надпочечников**

#### **Гиперфункция клубочковой зоны коры надпочечников**

Гиперальдостеронизм — общее название синдромов, возникающих вследствие гиперсекреции или нарушений обмена альдостерона. Гиперальдостеронизм может быть первичным или вторичным.

#### **Первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна)**

*Этиология.* Как правило, возникает в результате развития альдостеронпродуцирующей аденомы клубочковой зоны коры одного из надпочечников, а также в условиях первичной гиперплазии клубочковой зоны коры надпочечников.

*Патогенез и проявления.* Избыточность эффектов альдостерона приводит к развитию гиперосмолярности плазмы крови, гиперволемии и артериальной гипертензии (при этом, активность ренина понижена). Возникают почечные, сердечно-сосудистые и нервно-мышечные симптомы. Характерны полиурия, мышечная слабость, гипернатриемия, гипокалиемический алкалоз.

**Вторичный гиперальдостеронизм** развивается при состояниях, сопровождающихся гиповолемией, снижением ОЦК или АД (сердечная недостаточность, нефротический синдром, портальная гипертензия) вследствие активации РААС, при этом повышается активность ренина и содержание ангиотензина II, а, соответственно, и альдостерона в плазме крови.

#### **Гиперфункция пучковой зоны коры надпочечников**

Хотя, повышенное образование глюкокортикоидов может быть следствием различных патогенетических механизмов, однако клинические проявления при этом будут схожими вне зависимости от причины, вызвавшей гиперсекрецию кортикостероидов. Поэтому в клинической практике врач чаще всего встречается с синдромом Иценко–Кушинга (гиперкортицизмом периферического генеза).

**Болезнь Иценко–Кушинга** обусловлена первичным повышением секреции АКТГ, как правило, вследствие аденомы гипофиза.

**Синдром Иценко–Кушинга** характеризуется высоким уровнем кортизола в крови при низком содержании в ней АКТГ.

*Этиология:* опухоли пучковой зоны коры надпочечников (аденома, аденокарцинома), эктопический синтез АКТГ опухолями, ятрогенный или медикаментозный синдром (связан с использованием для лечения различных системных заболеваний глюкокортикоидов).



*Патогенез и проявления.* Заболевание чаще встречается у женщин в возрасте 25–45 лет. Характерно центральное (туловищное) ожирение с преимущественным отложением жира в области плечевого пояса, живота, лица, молочных желез и спины (область VII шейного позвонка — «буйволового типа»). Лицо становится круглым (лунообразным), часто на щеках появляется румянец. Ожирение связано с гиперсекрецией кортизола, который способствует повышению аппетита, усилению глюконеогенеза. Повышение секреции инсулина стимулирует липогенез. В то же время утилизация глюкозы при избытке кортизола снижается. Это часто приводит к развитию гипергликемии и вторичного сахарного диабета, для которого характерна полидипсия и полиурия.

На коже наблюдаются розово-пурпурные стрии — полосы различной окраски (от цианотичной до багрово-красной), достигающие нескольких сантиметров в длину. Их появление связано с атрофией эпидермиса и соединительной ткани вследствие усиления катаболизма белков, в результате чего кожа истончена и легко ранима, а повреждения и раны длительно не заживают. Часто наблюдаются акне, гирсутизм (избыточное оволосение), отмечаются нарушения менструального цикла у женщин, что обусловлено гиперпродукцией надпочечниковых андрогенов.

Мышечная слабость является следствием дистрофических изменений в мышцах из-за усиления катаболизма белка и ионного дисбаланса (гипернатриемии, гиперкалиемии).

Характерным проявлением заболевания является остеопороз. Катаболическое действие глюкокортикоидов приводит к нарушению образования белковой матрицы кости, кроме того, кортизол стимулирует резорбцию кальция из кости.

Иммуносупрессивное действие глюкокортикоидов обуславливает склонность к инфекциям.

Артериальная гипертензия развивается вследствие повышения чувствительности сосудистой стенки к прессорным эффектам. Повышая уровень натрия в стенках артериол с одновременным уменьшением их просвета и содержание воды в организме, кортикостероиды приводят к гипертензии, которая при длительном течении способствует гипертрофии левого желудочка, развитию сердечной недостаточности, нарушениям сердечного ритма.

У детей и подростков болезнь Иценко–Кушинга, наряду с вышеперечисленными признаками, сопровождается задержкой роста.

### **Гиперфункция сетчатой зоны коры надпочечников**

**Адреногенитальный синдром** — патологическое состояние, связанное с дис- (гиперфункцией) коры надпочечников, обусловленное гиперсекрецией андрогенов в коре надпочечников и проявляющееся признаками вирилизации.

Адреногенитальный синдром может быть врождённым и приобретённым.

**Врождённый адреногенитальный синдром** (95 % всех случаев) — наследственное заболевание, обусловленное дефектом ферментных систем, необходимых для синтеза кортикостероидных гормонов, который нарушается уже во внутриутробном периоде. Известны несколько ферментных блоков, чаще всего встречаются дефекты 21-гидроксилазы и 11 $\beta$ -гидроксилазы. Однако наследственный дефицит ферментов касается биосинтеза глюко- и минералокортикоидов, но не андрогенов коры надпочечников. Дефицит кортизола стимулирует

выработку кортиколиберина и АКТГ, что приводит к гиперплазии коры надпочечников и избыточной продукции тех АКТГ-зависимых стероидов, синтез которых при данной недостаточности фермента не нарушен. Клинические варианты: вирильная форма, сольтеряющая форма и гипертензивная форма.

*Вирильная форма* развивается при умеренном дефиците фермента 21-гидроксилазы и характеризуется проявлениями, связанными с действием надпочечниковых андрогенов, без выраженных симптомов глюко- и минералокортикоидной недостаточности. Наружные половые органы у девочек формируются по гетеросексуальному типу, что затрудняет для врача определение пола ребенка, иногда девочкам присваивается мужской гражданский пол. Вследствие анаболического действия андрогенов в первые годы жизни дети быстро растут, у них развивается скелетная мускулатура, появляется грубый голос, *аснае vulgaris*, гирсутизм (оволосение по мужскому типу на лице, груди, животе, конечностях), т. е. признаки маскулинизации. У девочек в пре- и пубертате отсутствуют вторичные женские половые признаки и менструации. У лиц обоего пола значительно ускоряется дифференцировка скелета и иногда уже к 12–14 годам происходит закрытие эпифизарных зон роста костей, что определяет низкорослость больных и непропорциональное сложение: широкий плечевой пояс, узкий таз, хорошо развитая мускулатура — «ребенок-геркулес».

*Сольтеряющая форма* обусловлена полным дефицитом фермента 21-гидроксилазы. Болезнь проявляется с первых недель жизни синдромом потери соли. Клинически характеризуется рвотой, расстройством стула, выраженной дегидратацией, снижением артериального давления, потемнением кожи, реже — слизистых оболочек. Происходит быстрая потеря массы тела ребенка, что можно охарактеризовать как аддисонический криз.

*Гипертоническая форма* обусловлена дефектом фермента 11-гидроксилазы. В клинической картине болезни, кроме вирилизации, с первых лет жизни выявляется артериальная гипертензия, в крови повышен уровень натрия и хлоридов за счет 11-дезоксикортикостерона, обладающего высокой минералокортикоидной активностью.

**Приобретённый адреногенитальный синдром** связан с развитием андростеромы — доброкачественной опухоли сетчатой зоны коры надпочечника, синтезирующей избыточное количество андрогенов. Проявления: вирилизация наружных половых органов девочек, макросомия, гирсутизм, маскулинизация, нарушение менструального цикла у женщин, раннее ложное половое созревание мальчиков.

### **Гиперфункция мозгового вещества надпочечников**

*Этиология.* Возникает, как правило, в результате доброкачественных или злокачественных опухолей из хромоаффинных клеток мозгового вещества надпочечников (феохромоцитомах), развивающихся как изолировано, так и при некоторых формах семейного полиэндокринного аденоматоза.

*Патогенез и проявления.* Связаны с избыточным выбросом в кровотоки КА. Наиболее характерные признаки этой патологии: сердечно-сосудистые расстройства — артериальная гипертензия, сопровождающаяся гипертензивными кризами, тахикардия, нарушения ритма сердца. Характерны также гипергликемия, гипер-

липидемия, повышенная потливость, похудание, нервно-психические расстройства (тремор, чувство тревоги, страха, головные боли).

### 7.4.3. ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Типовые формы патологии щитовидной железы, характеризующиеся изменением уровня и (или) эффектов йодсодержащих гормонов, отнесены к двум группам:

- гипертиреоидные состояния (гипертиреозы);
- гипотиреоидные состояния (гипотиреозы).

Частым проявлением нарушения функции щитовидной железы является зоб (от лат. struma) — патологическое увеличение щитовидной железы. В зависимости от функциональной активности зоб может быть:

- эутиреоидный — функция остается нормальной;
- гипотиреоидный — функция снижена;
- гипертиреоидный — функция повышена.

Увеличение железы при зобе может быть диффузным и узловым. Зоб может иметь различные механизмы развития и проявления.

**Эндемический зоб** возникает вследствие дефицита йода в воде и продуктах питания. В этих условиях тиреотропная гипофизарная стимуляция вызывает гиперплазию паренхимы щитовидной железы и способствует образованию зоба. Основным клиническим признаком эндемического зоба — увеличение щитовидной железы. При умеренно выраженном недостатке йода, благодаря компенсаторным механизмам, концентрация гормонов щитовидной железы в крови сохраняется на нормальном уровне, из-за чего эту форму зоба называют эутиреоидной. Симптомы гипотиреоза могут развиваться постепенно, по мере усугубления дефицита йода и прогрессирования заболевания.

**Спорадический зоб** встречается за пределами территорий эндемичных по йоду и возникает вследствие нарушения биосинтеза тиреоидных гормонов. Известны некоторые факторы в продуктах растительного происхождения, обладающие в эксперименте на животных зобогенным эффектом. Эти факторы относятся к тиоцианатам или к тиооксизолидонам. Они вызывают зоб, блокируя захват йода и повышая выделение неорганического йода из щитовидной железы. Тиоцианаты, например, содержатся в виде глюкозидов в капусте, цветной капусте, найдены в молоке коров, кормленных капустой и полевой репой.

В этиологии расстройств щитовидной железы большое значение имеют нервно-психические, инфекционные, токсические и иные воздействия, а также наследственность и нарушение поступления в организм йода.

В патогенезе нарушений функции щитовидной железы важное место занимают аутоиммунные, воспалительные, опухолевые процессы, расстройства нервной и гуморальной регуляции, системы кровообращения, детоксикационной функции печени и др.

В основе развития зоба чаще всего лежат следующие процессы:

- гипертрофия и гиперплазия тиреоидного эпителия;
- новообразования (доброкачественные и злокачественные);

– воспаление (острое, хроническое, септическое, асептическое).

### **Гипотиреоидные состояния организма**

Клиническим синдромом гипопункции щитовидной железы является гипотиреоз — состояние, обусловленное недостатком тиреоидных гормонов в организме или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне.

В зависимости от уровня поражения различают первичный (тиреоидный), вторичный (гипофизарный) и третичный (гипоталамический) гипотиреоз, а также постжелезистый (тканевой или периферический) гипотиреоз.

**Первичный гипотиреоз** (90 % случаев гипотиреоза) развивается при поражении щитовидной железы и сопровождается повышением уровня ТТГ.

**Вторичный гипотиреоз** развивается при гипофизарной недостаточности (пангипопитуитаризме) вследствие дефицита ТТГ, с последующей гипопункцией щитовидной железы.

**Третичный гипотиреоз** обусловлен повреждением гипоталамуса, недостаточным образованием и выделением тиролиберина, что приводит к снижению секреции ТТГ и тиреоидных гормонов.

Основные клинические формы гипотиреоза: микседема и кретинизм.

**Микседема** — тяжёлая форма гипотиреоза, развивающаяся, как правило, у взрослых.

*Этиология:* дефицит йода или избыток тиреостатических веществ в воде и пище, аутоиммунный тиреоидит, удаление щитовидной железы.

*Патогенез и проявления.* Основой патогенеза гипотиреоза является недостаточность эффектов тиреоидных гормонов с последующим нарушением процессов энергетического обмена, роста и развития организма. Резко угнетается липолиз, нарушается метаболизм углеводов. Вследствие нарушения метаболических процессов развивается гиперлиппротеинемия, гипогликемия, торможение протеосинтеза, снижение основного обмена.

Характерным признаком микседемы является слизистый отёк кожи и подкожной клетчатки, при котором отсутствует ямка при надавливании. Механизм его развития связан со значительным повышением гидрофильности соединительной ткани, задержкой жидкости в организме, связыванием большого количества жидкости тканевым коллоидом (содержащим избыток гликозаминогликанов и  $\text{Na}^+$ ) с образованием муцина — слизеподобного соединения. Характерны: одутловатость (отёчность) лица, огрубление его черт, гипомимичность (маскообразность), отёк периорбитальной клетчатки. Из-за отёчности голосовых связок появляется низкий, грубый голос; вследствие отека языка — нечёткая, затруднённая речь. Избыток серозной жидкости может накапливаться в полостях перикарда, брюшины, плевры и др. Из-за снижения основного обмена, накопления жидкости в организме характерно увеличение массы тела.

Часто отмечается ломкость и выпадение волос, хрупкость ногтей, иногда развиваются миопатии (проявляются мышечными болями, повышенной утомляемостью), поражения суставов (характеризуются артралгиями, артрозами).

Со стороны нервной системы и ВНД развивается гипотиреоидная энцефалопатия (снижение интеллекта, гипорефлексия, заторможенность, сонливость, частые депрессии), парестезии, снижение тонуса симпатoadреналовой системы.

Нарушение теплопродукции приводит к снижению температура тела (до 36,0 °С), больные часто мерзнут.

К нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы относятся брадикардия, кардиомегалия, часто артериальная гипотензия, сердечная недостаточность, нарушения микрогемодинамики.

Со стороны ЖКТ характерны снижение аппетита, тошнота, гипоацидный гастрит, нарушение пищеварения, склонностью к запорам.

Может нарушаться половая функция, у мужчин снижается потенция, у женщин нарушается менструальный цикл.

*Гипотиреоидная (микседематозная) кома* — крайне тяжёлое, нередко смертельное проявление гипотиреоза (летальность при ней достигает 75 %). Провоцирующими факторами являются: переохлаждение, острые инфекции, интоксикации, стрессы, оперативные вмешательства. Гипотиреоидная кома проявляется выраженной брадикардией, артериальной гипотензией, коллапсом с нарастающей гипоксией, дыхательной и почечной недостаточностью, гипотермией, угнетением и потерей сознания.

**Кретинизмом** проявляется тяжёлая степень гипотиреоза, развивающегося внутриутробно или в раннем детском возрасте.

*Этиология:* пороки развития щитовидной железы, нарушение функции щитовидной железы матери во время беременности, дефицит йода, наследственные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов.

*Патогенез и проявления.* Основой патогенеза этой формы гипотиреоза является недостаточность эффектов тиреоидных гормонов, которые в детском возрасте стимулируют рост и дифференцировку тканей, а также развитие организма. Отставание физического развития как в период новорождённости, так и на последующих этапах жизни: длительное незаращение родничков, задержка смены зубов, низкий рост, грубые черты лица, нарушения психического развития и интеллекта, вплоть до идиотии, в некоторых случаях — зоб.

### **Гипертиреоидные состояния организма**

Основными клиническими формами гиперфункции щитовидной железы являются: гипертиреоз, тиреотоксикоз, диффузный токсический зоб, узловой гипертиреоидный зоб, тиреотоксические опухоли щитовидной железы.

*Гипертиреозы* — состояния, характеризующиеся повышением продукции и избытком эффектов йодсодержащих гормонов в организме. Для обозначения выраженного гипертиреоза обычно применяют термин «тиреотоксикоз».

Выделяют первичный, вторичный и третичный гипертиреоз. Содержание ТТГ снижено при первичном гипертиреозе, повышено при вторичном и третичном гипертиреозах.

При *первичном гипертиреозе* различные факторы повреждают саму щитовидную железу.

*Этиология:* диффузный токсический зоб, опухоли щитовидной железы (доброкачественная — аденома, злокачественная — рак), тиреоидит, передозировка препаратов йода или тиреоидных гормонов.

*Вторичный гипертиреоз* обусловлен гиперпродукцией ТТГ. Наиболее значимая причина — секреторная аденома гипофиза.

*Третичный гипертиреоз* вызван воздействием на нейроны гипоталамуса и характеризуется усилением продукции тиреолиберина. Наиболее частая причина третичного гипертиреоза — неврозы.

*Патогенез и проявления.* Признаки гипертиреоидных состояний при различных клинических формах схожи, хотя каждое конкретное заболевание, сопровождающееся гиперпродукцией тиреоидных гормонов, имеет специфику. Повышение основного обмена связано с метаболическими эффектами тиреоидных гормонов. Отмечается усиление гликогенолиза, торможение гликогенеза и развитие гипергликемии; активация протеолиза, отрицательный азотистый баланс; усиление липолиза, мобилизации жира из депо, активация обмена холестерина. Типично снижение массы тела. С повышением основного обмена, нарушением вегетативной регуляции связана гипертермия и повышенная потливость. Мышечная слабость развивается вследствие тиреотоксической миопатии. Со стороны нервной системы и ВНД развивается повышенная нервная и психическая возбудимость, эмоциональная неуравновешенность, нервозность, беспокойство, нарушение концентрации внимания, бессонница, тремор (дрожание) рук. Со стороны ЖКТ отмечается нарушение аппетита (чаще повышение), расстройство желудочного и кишечного пищеварения, перистальтики кишечника, нарушение желчеобразования и желчевыделения. Поражение сердечно-сосудистой системы проявляется синдромом «тиреотоксического сердца» (гиперфункция и гипертрофия миокарда, тахикардия и аритмии, сердечная недостаточность, кардиосклероз), повышением систолического АД на фоне нормального или сниженного диастолического АД.

#### **Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса–фон Базедова)**

Диффузный токсический зоб — широко распространенное заболевание щитовидной железы, возникающее чаще у женщин в возрасте 20–50 лет.

*Этиология.* В возникновении данной патологии важное место занимает влияние комплекса патогенных факторов, в частности, наследственная предрасположенность, стрессы, чрезмерная инсоляция. В настоящее время диффузный токсический зоб расценивается как заболевание аутоиммунной природы, к развитию которого предрасполагает врожденный дефектом в системе иммунологического контроля. Патогенетическую основу диффузного токсического зоба составляет дефицит супрессии Т-лимфоцитов, увеличение количества сенсibilизированных В-лимфоцитов. Результатом является накопление в крови Ig (в основном класса G), обладающих способностью взаимодействовать с рецепторами тиреотропного гормона на плазматической мембране тиреоцитов и подобно ТТГ стимулировать щитовидную железу. Эти тиреостимулирующие иммуноглобулины успешно конкурируют за рецепторы на тиреоцитах, вытесняя ТТГ. В отличие от ТТГ эти иммуноглобулины длительно сохраняют свою активность. Щитовидная железа при этом приобретает полную автономность и не зависит от какой-либо регуляции.

*Патогенез и проявления.* Помимо общих проявлений характерных для гипертиреоидных состояний (см. выше) для гипертиреоза при диффузном токсическом зобе характерна офтальмологическая симптоматика. Офтальмопатия Грейвса обусловлена инфильтрацией ретроорбитальной клетчатки мукоидными

массах. Предполагается, что антигенная структура ретробульбарной клетчатки имеет общность с антигенами щитовидной железы. Эта ткань богата белками, солями, мукополисахаридами и обладает гидрофильностью, склонностью к отеку. Глазное яблоко выпячивается, развивается пучеглазие (экзофтальм), подвижность глазного яблока ограничивается. Расстройство лимфо- и гемодинамики, сдавление сосудисто-нервного пучка приводит к развитию кератита, нарушению зрения вплоть до слепоты. Из-за неполного смыкания век развивается сухость роговицы, светобоязнь и т. д. Особенностью этого симптомокомплекса является его автономность — он не зависит от концентрации тиреоидных гормонов и иногда трудно поддается лечению.

**Тиреотоксический криз** — наиболее тяжёлое, чреватое смертью осложнение тиреотоксикоза. Характеризуется прогрессирующим усугублением течения гипертиреоза. Провоцирующими факторами могут быть: травмы, хирургические вмешательства, стрессы, инфекционные заболевания, интоксикации и др. Основными звеньями патогенеза являются резкое и значительное увеличение содержания в крови тиреоидных гормонов, избыточная активация симпатoadренальной системы и нарастающая острая надпочечниковая недостаточность (как результат сопровождающего тиреотоксический криз стресса). Проявления: повышение нейромышечной возбудимости, психические расстройства (возбуждение, делирий, утрата сознания), нарастание температуры тела, расстройства кровообращения и дыхания.

#### 7.4.4. ПАТОЛОГИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Различные заболевания, обусловленные изменением уровня или эффектов паратгормона, проявляются нарушением фосфорно-кальциевого обмена и могут относиться к гиперпаратиреоидным (гиперпаратиреозы) или гипопаратиреоидным (гипопаратиреозы) состояниям.

##### **Гипопаратиреоидные состояния**

Гипопаратиреоидные состояния развиваются вследствие гипотрофии и гипофункции клеток околощитовидных желез и характеризуются снижением содержания в крови паратгормона или выраженности его эффектов в организме.

Различают гипопаратиреоз железистый и внежелезистый (псевдогипопаратиреоз).

**Первичный (железистый) гипопаратиреоз** обусловлен отсутствием, повреждением или удалением паращитовидных желёз (часто вместе со щитовидной железой). Причинами его развития часто являются операции на щитовидной и околощитовидных железах, лучевые и токсические повреждения, недостаточность кровоснабжения, опухоли, сдавливающие клетки, продуцирующие гормон.

**Внежелезистый (периферический) гипопаратиреоз** называют также псевдогипопаратиреозом. Примером является болезнь Олбрайта — наследуемое заболевание, характеризующееся резистентностью органов-мишеней к паратгормону.

*Патогенез и проявления.* Абсолютный или относительный недостаток паратгормона приводит к повышению уровня фосфора в крови за счет снижения фосфатурического действия паратгормона на почки, а также к гипокальциемии, обусловленной снижением всасывания кальция в кишечнике, уменьшением его

мобилизации из костной ткани и недостаточной реабсорбцией в почечных канальцах. Гипокальциемия и гиперфосфатемия приводят к нарушению проницаемости клеточных мембран, повышению нервно-мышечной возбудимости и судорожной готовности, вегетативной лабильности, а также отложению солей кальция во внутренних органах и стенках крупных сосудов.

Основное клиническое проявление гипопаратиреоза — судорожный (тетанический) синдром. Тетанус — состояние длительного напряжения мышц, обычно сгибателей конечностей, в тяжёлых случаях — мышц лица. Судороги — произвольное сокращение групп мышц, сменяющееся их расслаблением (клонические судороги), либо продолжающееся в течение длительного времени (тонические судороги). Судороги могут сопровождаться сильной болью и сочетаться с парестезиями. Из-за ларингоспазма, бронхоспазма иногда развиваются нарушения внешнего дыхания (альвеолярная гиповентиляция, асфиксия). Расстройства функций пищеварения обусловлены спазмом мышц пищевода, желудка, кишечника и проявляются нарушением глотания, пилороспазмом, рвотой, болями в животе, запорами, сменяющимися поносами.

Расстройства кровообращения и микрогемодинамики связаны с изменением сердечного выброса, тонуса сосудов.

Характерны нервно-психические нарушения: повышенная нервная возбудимость, бессонница, депрессия, невротические состояния.

При длительном течении гипопаратиреоза может развиваться катаракта (помутнение хрусталика) и нарушение зрения.

### **Гиперпаратиреоидные состояния**

Гиперпаратиреоз характеризуется повышением содержания паратгормона в сыворотке крови или увеличением его эффектов. Различают первичный (железистый), вторичный (гиперкальциемический) и третичный гиперпаратиреоз, а также псевдогиперпаратиреоз.

*Первичный гиперпаратиреоз* обусловлен патологией самих паращитовидных желез. *Этиология*: аденома, первичная гиперплазия, карцинома паращитовидных желез.

*Вторичный гиперпаратиреоз* обусловлен длительной гипокальциемией, как правило, в сочетании с гиперфосфатемией. Это приводит к гиперфункции и гиперплазии паращитовидных желез.

*Этиология*: хроническая почечная недостаточность и другие заболевания почек (тубулопатии, почечный рахит); патология ЖКТ (синдром мальабсорбции; патология костной ткани (остеопороз, деформирующая остеодистрофия); гиповитаминоз D.

*Третичный гиперпаратиреоз* обусловлен длительно протекающим вторичным гиперпаратиреозом. Последний приводит к развитию аденомы (или аденом), приобретающей свойство автономного функционирования и гиперпродукции паратгормона. В этих условиях нарушается обратная связь между уровнем  $\text{Ca}^{++}$  в крови и секрецией паратгормона.

Псевдогиперпаратиреоз — гиперпродукция паратгормона эктопическими опухолями, обычно встречается при семейном полиэндокринном аденоматозе и паранеопластических синдромах.



*Патогенез и проявления.* Гиперпаратиреоз рассматривают преимущественно как фиброзно-кистозную дистрофию или болезнь Реклингхаузена. Этим заболеванием чаще всего страдают женщины, обычно в возрасте 20–50 лет. Гиперпродукция паратгормона приводит к избыточному выведению через почки фосфата. Снижение плазменного уровня последнего стимулирует синтез кальцитриола, который способствует всасыванию избытка  $\text{Ca}^{++}$  в кишечнике. В далеко зашедших стадиях процесса гиперкальциемия усиливается за счет активации избытком паратгормона остеокластов. Избыток паратгормона приводит к ускорению обмена в костной ткани, ускорению костной резорбции и костеобразования, но образование новой кости отстает от ее рассасывания, что приводит к генерализованному остеопорозу и остео дистрофии, вымыванию кальция из костных депо и гиперкальциемии, а также гиперкальциурии, способствующей повреждению эпителия почечных канальцев и образованию камней в почках. Нефрокальциноз, в свою очередь, ведет к снижению функции почек, почечной недостаточности. Появляются жажда, полиурия, тошнота, рвота. В возникновении язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки важную роль играют гиперкальциемия с артериолосклерозом и кальцификацией сосудов. Гиперкальциемия наряду с повышением АД создает предпосылки для формирования гипертрофии левого желудочка, функцию которого также ухудшают типичные для гиперпаратиреоза клапанные, коронарные и миокардиальные кальцинаты.

#### 7.4.5. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет (СД) — представляет собой хроническое нарушение всех видов обмена веществ (преимущественно углеводного), обусловленное абсолютной или относительной недостаточностью инсулина или его эффектов и характеризующееся стойкой гипергликемией.

СД представляет собой гетерогенную группу заболеваний, различных как по этиологии, так и по патогенезу. Выделяют следующие основные формы СД:

1) *первичный СД*:

– тип 1 (инсулинзависимый — ИЗСД) возникает в результате недостаточной секреции инсулина;

– тип 2 (инсулиннезависимый — ИНСД) обусловлен нечувствительностью рецепторов клеток к инсулину.

2) *вторичный СД* (при заболеваниях поджелудочной железы, эндокринопатиях с избыточной секрецией контринсулярных гормонов, лекарственный диабет).

##### **Сахарный диабет 1 типа**

На СД 1 типа приходится 1,5–2 % всех случаев диабета. В подавляющем большинстве случаев СД 1 типа манифестирует до 40 лет, пик приходится на возраст 10–13 лет.

*Этиология.* Чаще всего причиной СД 1 типа является аутоиммунный процесс, приводящий к деструкции инсулинпродуцирующих  $\beta$ -клеток островков поджелудочной железы. В ряде случаев причиной этой формы СД может быть вирусное или токсическое поражение  $\beta$ -клеток. Гораздо реже причиной недостаточности инсулина может быть активация контринсулярных факторов, например, синтеза инсулиназы или протеолитических ферментов (при обширных ожогах,

перитоните). Образование антител к инсулину, нарушение связывания инсулина с плазменными белками также может приводить к снижению его активности.

Предрасполагающими к развитию СД 1 типа факторами являются наследственность, вирусные инфекции.

Нередко СД 1 типа сочетается с другими аутоиммунными эндокринными (аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона) и неэндокринными заболеваниями, такими как витилиго, болезнь Крона, ревматические заболевания.

*Патогенез.* Основой, вокруг которой разворачиваются все звенья патогенеза СД 1 типа, является дефицит инсулина. Симптомы диабета, как правило, появляются при разрушении 75–80 %  $\beta$ -клеток. Главным патогенетическим механизмом является аутоиммунный. Повреждение инициируется цитотоксическими Т-лимфоцитами, цитокинами, иммуноглобулинами. Вирусы могут оказывать прямое цитолитическое действие или инициировать аутоиммунные процессы в отношении  $\beta$ -клеток. Возможно поражение  $\beta$ -клеток эндогенными токсическими веществами, например аллоксаном, который образуется при нарушении пиримидинового обмена.

Невозможность поступления глюкозы в инсулинзависимые ткани приводит к развитию гипергликемии. В условиях дефицита инсулина и энергетической недостаточности растормаживается продукция контринсулярных гормонов (глюкагон, кортизол, СТГ), стимулирующих глюконеогенез, в результате интенсифицируются липолиз и протеолиз, что может приводить к потере массы тела. Увеличение содержания в крови молочной кислоты (гиперлактацидемия) развивается вследствие торможения окислительного метаболизма лактата и нарушения ресинтеза гликогена из лактата.

Усиление липолиза в жировой ткани приводит к значительному увеличению концентрации СЖК. При дефиците инсулина СЖК начинают включаться в кетогенез. Накопление КТ приводит к развитию диабетического кетоацидоза. Развивается дислипидемия атерогенной направленности (повышение уровня ХС и ЛПНП, снижение содержания ЛПВП).

Гиперазотемия развивается вследствие повышения катаболизма и снижения синтеза белка в связи с усилением процессов глюконеогенеза.

Гиперосмия мочи (избыток глюкозы, азотистых соединений, кетоновых тел) стимулирует секрецию и тормозит реабсорбцию жидкости в почках, что сопровождается увеличением диуреза. Полиурия может приводить к формированию чувства жажды (полидипсии) и гипогидратации организма. Нарушения усугубляются, если развивается диабетическая нефропатия. Метаболический ацидоз обусловлен избытком КТ, лактата, развитием ионного дисбаланса.

### **Сахарный диабет 2 типа**

На СД 2 типа приходится около 90 % всех случаев диабета. Распространенность сахарного диабета 2 типа варьирует в разных странах и этнических группах. С возрастом заболеваемость СД 2 типа увеличивается, среди взрослых его распространенность составляет 10 %, среди лиц старше 65 лет достигает 20 %. В последние годы отмечается значительное «омоложение» СД 2 типа и рост его заболеваемости среди детей. Значительная часть случаев СД 2 типа может быть

диагностирована по прошествии нескольких лет от начала заболевания, уже после возникновения осложнений.

*Этиология.* СД 2 типа является полиэтиологическим заболеванием с наследственной предрасположенностью. Так, риск заболеть СД 2 типа для ближайших родственников больных составляет около 40 %, в то время как при СД 1 типа не превышает 10 %.

Большое значение в реализации наследственной предрасположенности к СД 2 типа играют факторы окружающей среды, в первую очередь, особенности образа жизни. Факторами риска развития СД 2 типа являются:

- ожирение, особенно висцеральное (абдоминальное);
- принадлежность к национальностям высокого риска развития СД 2 типа (афроамериканцы, латиноамериканцы, коренные американцы и др.);
- СД 2 типа у ближайших родственников;
- малоподвижный образ жизни (гиподинамия);
- особенности диеты (высокое потребление рафинированных углеводов и низкое содержание клетчатки);
- артериальная гипертензия.

*Патогенез.* Патогенетически СД 2 типа представляет собой гетерогенную группу нарушений обмена веществ, что и определяет его клиническую неоднородность. В основе его патогенеза лежит инсулинорезистентность (состояние, характеризующееся недостаточным биологическим ответом клеток на инсулин при его достаточной концентрации в крови), которая реализуется на фоне секреторной дисфункции  $\beta$ -клеток. Секреторная дисфункция  $\beta$ -клеток заключается в замедлении «раннего» секреторного выброса инсулина в ответ на увеличение уровня глюкозы в крови. На ранней стадии развития заболевания инсулинорезистентность преодолевается за счет повышения секреции инсулина. Однако при нарастании инсулинорезистентности компенсация уменьшается вследствие невозможности дальнейшего увеличения продукции инсулина  $\beta$ -клетками. Инсулинорезистентность развивается не только в скелетных мышцах, но и в других тканях, в частности, в печени, что проявляется нарушением синтеза гликогена и недостаточным подавлением инсулином глюконеогенеза.

Следствием гиперинсулинемии является снижение чувствительности и числа инсулиновых рецепторов, а также подавление пострецепторных механизмов, опосредующих эффекты инсулина. По данным литературы, содержание основного транспортера глюкозы в мышечных и жировых клетках (GLUT-4) снижено на 40 % у лиц с висцеральным ожирением и на 80 % — у лиц с СД 2 типа. Гипергликемия неблагоприятно влияет на характер и уровень секреторной активности  $\beta$ -клеток (глюкозотоксичность). Считается, что хроническая гипергликемия и избыточное содержание СЖК могут оказывать повреждающее действие на  $\beta$ -клетки. На поздних стадиях развития СД 2 типа продукция инсулина прогрессивно уменьшается и гипергликемия возникает не только после еды, но и натощак.

Длительно, на протяжении многих лет существующая гипергликемия в конечном счете может приводить к истощению продукции инсулина  $\beta$ -клетками и появлению симптомов дефицита инсулина (похудение, кетоз). Тем не менее,

остаточная продукция инсулина, которой оказывается достаточно для предотвращения кетоацидоза, при СД 2 типа практически всегда сохраняется.

Избыток гипергликемизирующих (контринсулярных) факторов — метаболитических антагонистов инсулина (СТГ, АКТГ, ГКС, КА, глюкагона) — может приводить к снижению эффектов инсулина при его нормальном образовании, что играет роль в патогенезе вторичного диабета при таких эндокринопатиях как синдром Иценко–Кушинга, акромегалия и др.

*Клинические проявления СД.* Для СД 1 типа характерна классическая триада: полиурия, полидипсия (чрезмерная жажда), полифагия (повышенный аппетит). При обследовании выявляют гипергликемию и глюкозурию. Глюкозурия (появляется при концентрации глюкозы в крови более 9 ммоль/л, т. е. превышении физиологического почечного порога). Полиурия развивается вследствие повышения осмолярности мочи, увеличения в связи с этим клубочковой фильтрации и снижение канальцевой реабсорбции воды и может приводить к гипогидратации организма. Полидипсия — повышенное потребление жидкости в связи с жаждой, которое возникает вследствие полиурии.

При СД 2 типа на ранних этапах заболевания выраженные клинические проявления отсутствуют, диагноз устанавливается при выявлении гипергликемии. Заболевание обычно манифестирует в возрасте старше 40 лет, при этом у подавляющего большинства пациентов имеет место ожирение и другие компоненты метаболического синдрома. Поскольку от реальной манифестации СД 2 типа до постановки диагноза зачастую проходят годы, у многих пациентов на момент выявления заболевания в клинической картине доминируют симптомы и проявления поздних осложнений СД.

*Осложнения сахарного диабета.* Острые осложнения — комы (гипогликемическая и диабетическая) — являются одним из наиболее грозных осложнений диабета. Диабетическая кома может развиваться в виде кетоацидотической, гиперосмолярной или лактоцидемической (см. комы).

К отдаленным осложнениям сахарного диабета относятся: макроангиопатии, микроангиопатии, нейропатии.

Поражение сердечно-сосудистой системы является основной причиной инвалидности и смертности больных при СД.

*Макроангиопатии* проявляются ускоренным развитием атеросклероза у больных СД. Вследствие нарушения жирового обмена развивается гиперлипидемия и дислипидемия атерогенной направленности (повышение уровня ЛПНП и снижение содержания ЛПВП). При гипергликемии усиливаются процессы свободнорадикального окисления в крови, ускоряется транспорт ЛПНП в субэндотелиальный слой сосудистой стенки, где они окисляются свободными радикалами с образованием ксантомных клеток, что способствует усилению миграции макрофагов в интиму и формированию липидных пятен. Нарушение всех видов обмена, наблюдаемое при СД, а также дисрегуляция эндокринной системы, в первую очередь, значительные изменения секреции контринсулиновых гормонов являются причинами повышения АД, которое не только усугубляет клиническое течение СД, но также может служить дополнительным фактором, способствующим ухудшению функции сердечно-сосудистой и других систем.

*Микроангиопатии* при СД чаще всего проявляются поражениями капилляров почек и сетчатки глаза. В почках возрастает активность фермента глюкозилтрансферазы и образование гликопротеинов. Избыточное гликозилирование белков (гемоглобина, альбумина и других) приводит к их повышенному отложению в микроциркуляторном русле, что и проявляется в виде микроангиопатии.

В механизмах развития диабетических ангиопатий важная роль отводится повреждению эндотелия, что сопровождается адгезией тромбоцитов к структурам сосудистой стенки. Высвобождающиеся при этом медиаторы воспаления способствуют сужению сосудов и увеличению их проницаемости. Гипергликемия вызывает дисфункцию эндотелия, снижение синтеза вазодилаторов при одновременном повышении выброса вазоконстрикторов и прокоагулянтов, что способствует развитию поздних осложнений СД.

В основе патогенеза *диабетической нейропатии* лежит избыточное поступление глюкозы в нейроны с увеличением образования сорбитола и фруктозы (в клетках инсулиннезависимых тканей, к которым относятся нейроны, гипергликемия активизирует реакцию превращения глюкозы в циклический спирт сорбит). Гипергликемия может нарушать метаболизм в нервной ткани различными путями: гликозилирование внутриклеточных белков, повышение внутриклеточной осмолярности, развитие окислительного стресса, активация полиолового пути окисления глюкозы, снижение кровоснабжения за счёт микроангиопатий. Основные механизмы повреждения нервной ткани — нарушение энергетического обмена и усиление окисления свободными радикалами. Эти явления способствуют нарушению нервной проводимости, аксонального транспорта и вызывают структурные изменения нервных тканей. Нейропатии могут проявляться в виде различных неврологических расстройств с вовлечением в процесс чувствительных, двигательных и вегетативных нервов.

## 7.5. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ЭНДОКРИННЫХ РАССТРОЙСТВ

Терапия нарушений эндокринной системы может быть этиотропной, патогенетической, саногенетической и симптоматической.

**Этиотропная терапия** направлена на устранение или ослабление влияния различных патогенетических факторов и неблагоприятных условий (интоксикация, инфекция, дефицит субстратов) на эндокринные и другие структуры организма.

**Патогенетическая терапия** призвана устранить или ослабить различные по значимости патогенетические сдвиги в деятельности как эндокринной системы, так и других регулирующих и жизнеобеспечивающих систем, влияющих на скорость развития и характер течения эндокринопатий. Для этих целей назначают заместительную, стимулирующую, супрессивную или корригирующую терапию с помощью разных методов и средств, в том числе и гормонов.

**Заместительная гормонотерапия** — введение естественных гормональных веществ, их близких дериватов и аналогов, полученных из желез или синтезированных, трансплантация эндокринных органов, а также нормализация кортикогипоталамо-гипофизарной регуляции путем восполнения дефицита необходи-

мых для синтеза гормонов компонентов непосредственной стимуляцией процессов образования и высвобождения гормонов, стимуляцией действия отдельных периферических гормонов. Используется при расстройствах гипофункционального характера. Однако применяемая длительная гормонотерапия сопровождается снижением секреции собственных, эндогенных гормонов по принципу отрицательной обратной связи. Это может привести к инволюции соответствующей железы с нарушением секреции данного гормона. Если внезапно прервать курс гормонотерапии, возникнет «синдром отмены» — синдром недостаточности функции этой эндокринной железы, поэтому надо постепенно снижать дозу вводимого гормона, а не отменять его сразу. В течение курса гормонотерапии периодически назначают соответствующие тропные гормоны гипофиза для стимуляции собственного гормонообразования.

*Супрессивная терапия* направлена на подавление повышенной активности того или иного эндокринного комплекса и реализуется путем частичной или тотальной экстирпации железы с последующим переводом на заместительную терапию, рентгено- и радиотерапию, а также химического подавления гормонообразовательной функции, торможения функций эндокринных желез блокадой отдельных этапов биосинтеза гормонов, дозированным повреждением ткани железы фармакологическими средствами, торможением действия отдельных периферических гормонов.

*Стимулирующая терапия* осуществляется путем применения гормонов-стимуляторов (кортикотропина и других тропных гормонов, стимулирующих цитотоксических сывороток), изо- и гетеротрансплантации эндокринных органов.

*Саногенетическая терапия* призвана активизировать защитные, компенсаторные, приспособительные, в том числе репаративные процессы и механизмы на различных уровнях организма. Для этого используют различные лекарственные препараты (витамины, адаптогены, иммуномодуляторы) и немедикаментозные воздействия (закаливание, бальнео-, климатотерапия). В качестве средств неспецифической, корригирующей терапии используются: вещества, регулирующие деятельность нервной системы, восстанавливающие динамику нервной деятельности (барбитураты, бромиды); нормализация действия гормонов изменением транспортных связей с белками крови, активности ферментов и иммунных факторов, инактивирующих гормоны, коррекцией физико-химических условий реализации гормональных эффектов на периферии.

Детальное рассмотрение и использование этих принципов лечения возможно лишь с учетом этиологии, патогенеза, формы и тяжести конкретного заболевания.

Борьба с эндокринной патологией должна вестись, главным образом, по линии предупредительной медицины — профилактика невротических состояний, правильная организация труда и быта, питания, физическая культура и многое другое.

## РАЗДЕЛ 8 ПАТОЛОГИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Патология нервной системы изучает общие закономерности и базисные механизмы развития патологических процессов, лежащих в основе развития нервных расстройств, возникающих при разных повреждениях нервной системы. Различные расстройства деятельности нервной системы приводят к нарушению способности организма обеспечивать оптимальный метаболизм, структуру и функции клеток, органов и тканей и организма в целом, сохранять гомеостаз, обеспечивать резистентность и реакции компенсации, и в конечном итоге приспособление к меняющимся условиям окружающей и внутренней среды.

### 8.1. ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ НАРУШЕНИЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

*Общая этиология* нарушений деятельности нервной системы рассматривает причины повреждения и условия, определяющие патогенный эффект причин ее повреждения (факторы риска).

Патология нервной системы начинается с нарушений метаболизма, структуры и функции нервных клеток и проводящих путей. Патология нейронов и расстройства деятельности нервной системы возникают при действии на организм самых разнообразных факторов, которые по своей природе и происхождению могут быть выделены в следующие группы.

По происхождению: эндогенные и экзогенные как инфекционной, так и неинфекционной природы.

*Эндогенные патогенные факторы* делятся на первичные и вторичные.

*К первичным эндогенным факторам* относят:

- наследственные нарушения деятельности геномного и хромосомного аппаратов нейронов (с ними связаны наследственные болезни нервной системы: болезнь Дауна, эндогенные психозы и др.);
- нарушения кровообращения, микроциркуляции в различных отделах ЦНС;
- аутоиммунные процессы;
- нарушения структуры и функции тканей, органов и их систем, приводящее к расстройству кровообращения и микроциркуляции в различных отделах ЦНС, обмена веществ в нейронах, состава и реологии крови и ликвора, баланса ионов и жидкости внутри и вне нейронов;
- дисбаланс БАВ и их эффектов;
- нарушения теплового гомеостаза организма;
- чрезмерную активацию процессов ПОЛ, которые возникают вследствие: расстройства мозгового кровообращения (ишемия, тромбоз, эмболия), механической травмы (сотрясение, ушиб мозга), воспаления структур центральной или периферической нервной системы (миелит, менингит, энцефалит, арахноидит), нарушения обмена веществ (гипогликемия, недостаток витаминов, особенно группы В и др.);

- опухоли;
- интоксикации (например, действие нейротропных ядов);
- эндокринопатии;
- врождённую патологию (родовая травма и недоразвитие отдельных структур нервной системы).

К *вторичным эндогенным патогенным воздействиям* относятся те, которые возникают в самой нервной системе после повреждающего действия первичных агентов в ходе развития патологического процесса. Это изменения нейронов, вызванные нарушением выделения и рецепции нейромедиаторов, приобретенные альтерации генома нейронов, изменения межнейрональных отношений, нарушения нервной трофики, нарушения проводимости нервных импульсов и др. Универсальное патогенетическое значение имеет формирование агрегатов гиперактивных нейронов, представляющих собой генераторы патологически усиленного возбуждения (сокращенно — генераторы), образование патологических детерминант и патологических систем.

Среди экзогенных факторов, в зависимости от их природы, выделяют:

- физические (механическая травма, ионизирующая радиация, гипоксия, гипер- и гипотермия);
- химические (спирты: этиловый и метиловый, наркотические вещества, психотропные лекарственные препараты, соли тяжелых металлов (ртути) и др.);
- биологические (нейротропные вирусы бешенства, полиомиелита, герпеса; возбудители сифилиса и лепры; ботулинический, дифтерийный, столбнячный токсины и др.);
- психогенные (травмирующие, стрессовые жизненные ситуации; сильные или необычные воздействия на рецепторный аппарат нервной системы: звуки, образы, слова; информационные перегрузки в связи с переработкой большого количества оперативной информации и др.).

Пути влияния патогенных факторов на нервную систему могут быть прямыми и опосредованными (через изменения безусловно- и условно-рефлекторной, гуморальной, гормональной и иммунной регуляции, развитие патологии жизненно важных органов и систем).

Особенности этиологии расстройств нервной системы, приводящих к разнообразным нарушениям функций организма в целом, зависят от вида патогенного фактора, локализации повреждения, условий в которых действует патогенный фактор, путей поступления патогенных агентов в ЦНС, активности компенсаторно-приспособительных механизмов, как со стороны самой нервной системы, так и со стороны других регуляторных и жизнеобеспечивающих систем организма.

Пути поступления патогенных агентов в ЦНС:

- *гематогенный*: ГЭБ ограждает ЦНС от воздействия патогенных веществ, токсинов, вирусов, микроорганизмов, циркулирующих в крови. ГЭБ не пропускает ФАВ, которые могут играть роль нейромедиаторов и вызывать реакцию нейронов. У новорожденных и плодов ГЭБ недостаточен и проницаем для многих веществ. В условиях патологии ГЭБ может становиться проницаемым (при судорожных состояниях, острой артериальной гипертензии, ишемии и отеке



мозга, при действии антител к мозговой ткани, при энцефалитах и др.). Так, при тяжелом стрессе ГЭБ становится проницаемым для вируса гриппа;

– *невральный*: распространение патологического нейротропного агента по ЦНС трансинаптически, с аксоплазматическим током, с вовлечением разных нейронов в патологический процесс. С аксоплазматическим током по нервной системе могут распространяться антитела к мозговой ткани и к нейромедиаторам, вызывая соответствующую патологию. Нервные стволы являются путем распространения многих органических и неорганических ядов; с этим механизмом связано возникновение невритов и поражение нервных волокон. Невральный путь поступления в ЦНС характерен для столбнячного токсина, вирусов полиомиелита, бешенства, герпеса и др.

К условиям, определяющим патогенность факторов, воздействующих на нервную систему, т. е. к факторам риска, относят интенсивность, длительность, частоту и периодичность воздействия, а также исходное функциональное состояние нервной системы (в момент действия патогенного агента), наследственность, конституцию, пол, возраст и состояние ГЭБ.

На разных структурно-функциональных уровнях организма (клетки, органы, ткани) эндогенные механизмы повреждения развиваются по-разному. В клетках, включая нейроны, эти механизмы могут быть одинаковыми и составлять типовые патологические внутриклеточные процессы.

Вследствие интегрирующей роли ЦНС в жизнедеятельности организма патологические процессы в нервной системе носят генерализованный характер, развивается стадийно, оставляют структурный след, т. е. следовые реакции, в значительной степени влияющие на характер последующих заболеваний данного организма.

## **8.2. ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Общий патогенез расстройств нервной деятельности рассматривает механизмы повреждения нейронов, расстройств интегративной деятельности нервной системы.

### **8.2.1. ПАТОЛОГИЯ НЕЙРОНА**

Патология нейрона включает разнообразные по характеру и степени метаболические, структурные и функциональные расстройства нейронов разных отделов нервной системы. Выделяют неспецифические и специфические механизмы нарушений деятельности нейронов, а соответственно и нервной системы.

**Неспецифические механизмы** повреждения нейронов — это те же общие механизмы повреждения клеток (см. «Повреждение клетки»), которые включают:

– нарушения энергетического обеспечения нейронов вследствие снижения поступления в клетки кислорода и (или) глюкозы, угнетения процессов биологического окисления, образования, транспорта и использования макроэргов;

– расстройства процессов биосинтеза белка при дефиците аминокислот, дефектах эндоплазматической сети;

– дисбаланс ионов и жидкости в нейронах, их гипо- или гипергидратацию, при дефиците энергии, повреждение клеточных мембран;

– повреждение мембран и ферментов как следствие механического воздействия, чрезмерной интенсификации процессов ПОЛ, генерации активных форм кислорода и радикалов, действия фосфолипаз, что приводит к расстройству электрогенеза, нарушению проведения возбуждения и его передачи на эффекторные клетки;

– апоптоз нейронов (например, при гипоксии мозга);

– некроз, аутолиз нейронов или их компонентов.

**Специфические механизмы** повреждения нейронов (связанные с расстройствами специфических для нейрона процессов метаболизма различных нейромедиаторов):

– расстройства процессов биосинтеза нейромедиатора;

– нарушения транспорта медиатора по аксону;

– нарушения депонирования медиатора в нервных окончаниях;

– нарушения выделения медиатора в синаптическую щель;

– нарушения взаимодействия медиатора с рецептором;

– расстройства процессов удаления медиатора из синаптической щели (например, при инактивации ферментов, разрушающих медиатор);

– нарушения генерации и проведения возбуждения (изменение электрогенеза — генерации мембранного потенциала или потенциала действия).

Повреждение нейронов и расстройства форм их функционального взаимодействия обуславливает нарушения восприятия, анализа, генерации и проведения возбуждения нейронами, а соответственно приводит к расстройствам нервной деятельности.

Различают первичные и вторичные расстройства нервной деятельности. Первичные связаны с непосредственным действием повреждающего фактора на нервные клетки, вторичные расстройства возникают при недостаточной или избыточной продукции «медиаторов» транссинаптической передачи, деафферентации нейронов, развитии «охранительного торможения» и блокаде постсинаптических рецепторов.

### **8.2.2. ТИПОВЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ**

Среди типовых патологических процессов, сопровождающихся расстройствами регулирующей, координирующей и интегрирующей деятельности нервной системы, выделяют три основные типовые формы расстройств (по критериям в зависимости от интенсивности нервных влияний на ткани и органы, адекватности ответа нервной системы на них и нарушению вида нервной деятельности).

*По критерию интенсивности* функционирования различают *патологическое ослабление* и *патологическое усиление* нервных влияний на ткани и органы-мишени.

Патологическое усиление и ослабление нервных влияний на патологические процессы, эффекторные структуры, лежащие в их основе, а также наиболее

общие их проявления (например, неврозы) представляют собой наиболее общие патологические процессы в нервной системе.

*Патологическое ослабление нервных влияний* развивается под влиянием целого ряда причин, к которым относятся повреждение и функциональные изменения в центральном звене нервной системы (корковых и спинальных нейронов), а также нарушения в эффекторном звене системы нервного контроля (*денервационный синдром*). Возникает при органическом поражении нервной системы, функциональных изменениях аппарата нервной регуляции, нарушении в эффекторном звене нервного контроля (например, травматическое повреждение эффекторных нервов). Так, например, в клинике, в условиях ишемии, инфаркта мозга, венозной гиперемии, стаза возникает дефект нервной функции, степень которого определяется поражением центральных нервных структур и развитием в нейронах вокруг очага поражения состояния «охранительного торможения». Последнее усиливает дефект функции. По мере снятия охранительного торможения двигательная функция может восстановиться даже при сохранении структурных поражений мозговой ткани.

В эксперименте после перерезки спинного мозга имеет место глубокое угнетение двигательных и вегетативных рефлексов ниже места перерезки, связанное с выпадением активирующего влияния головного мозга (полная арефлексия, параплегия).

*Патологическое усиление нервных влияний* на эффекторные структуры развивается вследствие первичного и вторичного чрезмерного возбуждения нейронов, а также его длительности в результате дефицита торможения (растормаживания) или деафферентации нейронов.

*Феномен растормаживания* в ЦНС — один из основных механизмов развития нарушений нервной деятельности, развивается в результате значительного, неконтролируемого дефицита процесса торможения, при котором нейрон становится гиперактивным в условиях прямого повреждения тормозных структур.

В эксперименте, перерезкой ствола мозга между передним и задним четверохолмием (по Шеррингтону) воспроизводится синдром децеребрационной ригидности. Его развитие обуславливается выпадением тормозных влияний со стороны супраспинальных структур — красного ядра среднего мозга и усилением возбуждающих влияний вестибулярных ядер Дейтерса продолговатого мозга (усиление тонуса мышц-антагонистов: сгибателей и разгибателей и др.).

В клинике у больных при выпадении влияния коркового мотонейрона пирамидной системы на  $\alpha$ -мотонейроны спинного мозга при центральном параличе после геморрагического инсульта возникает спастическая флексорная установка верхней и экстензорная установка нижней конечности — поза Вернике–Манна; развитие патологических рефлексов (Бабинского, Россолиммо, хватательного, сосательного) как результат растормаживания центров спинного или продолговатого мозга при гибели корковых нейронов или их аксонов (центральный паралич).

При растормаживании и гиперактивации тормозных нейронов возникает патологически усиленный тормозной эффект в виде угнетения и выпадения функции.

*Денервационный синдром* — комплекс метаболических, нейромедиаторных и структурно-функциональных изменений в постсинаптических нейронах, тканях и органах, возникающих при значительном снижении или выпадении нервных влияний на эти структуры. При денервации выпадение трофических влияний нейрона на мышцу и другие ткани приводит к появлению свойств, присущих ранним эмбриональным стадиям развития в результате патологического растворения эмбриональных генов, супрессированных в норме.

*Патологическое усиление нервных влияний* может быть первичным и вторичным.

Первичное развивается:

- при увеличении притока возбуждающих афферентных сигналов, например, при стрессе, выраженном болевом раздражении;
- длительном воздействии возбуждающих нейромедиаторов в условиях нарушения их элиминации из синаптической щели;
- повышенной чувствительности нейронов к подобным сигналам в результате деполяризации нейронов, повышения содержания ионов калия во внеклеточной жидкости.

Вторичное возникает в нейронах, которые уже находятся в состоянии повышенной активности, в условиях:

- деафферентации нейронов при ослаблении или устранении тормозных влияний проксимальных структур ЦНС на дистальные. Так, экспериментальная перерезка ствола мозга между передним и задним четверохолмием вызывает характерный «феномен растворения», децеребрационную ригидность;
- снижения секреции тормозных медиаторов (например, глицина);
- блокаде постсинаптических рецепторов тормозных нейромедиаторов (при блокаде стрихнином глициновых рецепторов).

Примером патологического усиления нервных сигналов являются *генераторы патологического возбуждения*, которые представляют собой группы гиперактивных нейронов, продуцирующих усиленный, неконтролируемый поток импульсов. Эти агрегаты формируются на основе патологических новых интеграций взаимодействующих нейронов. Нейроны в генераторе постоянно активны, они способны легко возбуждаться даже под действием слабых импульсов, а некоторые вовсе не нуждаются в дополнительной стимуляции. Возникновение и деятельность генераторов патологического возбуждения представляет собой типовой патологический процесс.

### **8.2.3. РАССТРОЙСТВА ИНТЕГРАТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Нарушения в межнейрональных связях нервных структур, формирование новых патологических нервных интеграций, не свойственных нервной системе в норме, обуславливают расстройства интегративной деятельности нервной системы.

Формирование *генератора патологически усиленного возбуждения* — инициальное звено нервных расстройств на уровне межнейрональных отношений. При активации генератора гиперактивируются рядом расположенные участки

нервной системы (ядра, нервные центры и др.). В результате этого гиперактивная область становится *патологической детерминантой* (нерегулируемым гиперактивным отделом ЦНС) и посредством формирования патологической доминанты, которая притягивает и суммирует возбуждение, индуцирует образование патологической системы. Под воздействием генератора вся патологическая система выходит из-под контроля ЦНС.

*Патологическая система* (по Г. Н. Крыжановскому) — это новая интеграция нейронов или вторично измененных образований ЦНС, формирующаяся в больном организме в результате полома, повреждения элементов функциональной системы, их распада и являющаяся инициальным звеном любого патологического процесса, которая не только вызывает распад структур и физиологических (функциональных) систем, разрушение присущих здоровому организму структурно-функциональных отношений, но также способствует возникновению новой формы функциональной организации, работающей в новом, необычном режиме и дающей новый результат.

В отличие от физиологической системы, деятельность которой имеет адаптивное для организма значение и которая реализует адекватную реакцию организма на действие среды, деятельность патологической системы имеет дезадаптивное значение и может играть роль эндогенно возникающего патогенного фактора, вызывающего либо дальнейшее развитие данного, либо возникновение нового процесса. При возникновении патологической системы обратные отрицательные связи либо неэффективны, либо слабо эффективны, а обратные положительные связи сохраняются и усиливаются. Патологическая система может охватывать разные структурно-функциональные уровни организма и его интегративные системы. Патологическая система приводит к чрезмерному усилению, подавлению или извращению функций отдела ЦНС, служащего конечным центральным звеном этой патологической системы. Она является выражением, результатом, причиной и механизмом развития различных форм патологии, т. к. патологическая система либо не корригируется, либо плохо корригируется как собственными внутриклеточными механизмами, так и с участием интегральных механизмов в ЦНС. Эти системы становятся резистентными к лечебным факторам, реализующим свое влияние через тормозные механизмы. Примерами проявления патологических систем в нервной системе могут служить функционирование эпилептического очага, патологическая хроническая боль, артериальная гипертензия и язва желудка, многие синдромы психических расстройств. Патологическая система формирует и другие насильственные формы поведения, в том числе возникающие при различных психоневрологических расстройствах.

Инициальным, ключевым, формирующим и управляющим звеном патологической системы является *патологическая детерминанта*. Патологическая детерминанта относится к разряду типовых патологических процессов, реализующихся на системном уровне; «детерминанта умирает последней, детерминанта воскресает первой». Пример: мощный эпилептический очаг в коре головного мозга, под влиянием которого формируется комплекс из разрозненных, более слабых очагов эпилептической активности.

Одним из наиболее важных механизмов образования патологических систем являются *патологические порочные круги*, возникающие на основе структурно-функциональных образований либо метаболических процессов, что наблюдается, например, в нервной системе при развитии стойких гипертензивных состояний или длительно рецидивирующей язвенной болезни желудка.

*По адекватности ответа* нервной системы на различные воздействия выделяют:

- неадекватность ответа параметрам раздражителя;
- неадекватность ответа потребностям организма — фазовые состояния.

*Фазовые состояния* — нарушения адекватных соотношений между интенсивностью и (или) характером («качеством») ответной реакции (условно- или безусловнорефлекторной) и параметрами раздражителя, вызывающего данную реакцию. Выделяют следующие фазовые состояния нервной системы:

- *уравнительное* — одинаковый ответ нервных структур на воздействия разной интенсивности;
- *парадоксальное* — слабая реакция или ее отсутствие на сильные раздражители; сохранение или усиление реакции на слабые раздражители;
- *наркотическое* — последовательное выпадение реакций на слабые, затем сильные раздражители;
- *тормозное* — отсутствие реакции на любой раздражитель;
- *ультрапарадоксальное* — негативные реакции развиваются в ответ на положительные раздражители.

Примером фазовых состояний может служить развитие парабиоза — застойного, нераспространяющегося возбуждения (по Н. Е. Введенскому). Это состояние повреждения, развивающееся под влиянием сильных патогенных раздражителей и характеризующееся фазовыми нарушениями проводимости и возбудимости. Фазовые состояния наиболее характерны для сферы ВНД и нейровегетативных реакций.

*По критерию преимущественно нарушенного вида* нервной деятельности выделяют:

- нарушения чувствительности;
- расстройства локомоторной (двигательной) функции;
- расстройства трофической функции нервной системы;
- нарушения функции вегетативной нервной системы;
- нарушения ВНД — неврозы.

### **Роль «охранительного торможения» в патогенезе нервных расстройств.**

Торможение, возникающее вокруг очага возбуждения, играет роль защитного механизма («*охранительное торможение*» по И. П. Павлову), предохраняя обратимо повреждённые нейроны от излишней функциональной нагрузки и предотвращая, таким образом, их дальнейшие изменения.

Известно, что степень нарушения функции нервной ткани определяется не только количеством повреждённых нервных элементов. Вокруг зоны повреждения в спинном или в головном мозге возникает зона торможения, которое имеет,

с одной стороны, защитное значение, но с другой стороны увеличивает и усиливает функциональный дефект. Такая ситуация имеет место при травматическом повреждении ЦНС, ишемических инфарктах мозга, при полиомиелите и др. Восстановление функции происходит не за счёт регенерации нейронов (которые, как считается, не регенерируют), а за счёт нормализации обратимо повреждённых клеток и уменьшения торможения других нейронов.

Ослабление и даже выпадение функции может быть связано не с органическим поражением нервного образования, обеспечивающего данную функцию, а с его глубоким торможением. Так, при гиперактивации продолговатого мозга возникает усиленное нисходящее торможение рефлексов спинного мозга. К этим видам патологии относят истерические параличи, связанные с торможением локоторных центров, суггестивные (внушаемые) выпадения функции, угнетение чувствительности и прочие функциональные дефекты, связанные с глубоким торможением нервных структур, которые требуют соответствующих форм терапии.

Таким образом, в нервной системе формируется нейропатологический синдром, патогенез которого складывается из ряда последовательных событий: образование генератора патологически усиленного возбуждения → появление патологической детерминанты → возникновение патологической системы → формирование нейропатологического синдрома.

Патология нервной регуляции может проявляться в различных клинических формах. Среди них наиболее важны изменения чувствительной, двигательной и трофической функций нервной системы, а также ВНД.

### **8.3. НЕЙРОГЕННЫЕ РАССТРОЙСТВА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ**

Сенсорная реакция — это процесс восприятия и преобразования энергии раздражителей внешней и внутренней среды организма в энергию нервных импульсов, передаваемую в ЦНС. Нейрогенные нарушения чувствительности обусловлены структурно-функциональными расстройствами в соматосенсорном анализаторе. Патологические процессы и связанные с ними нарушения чувствительности могут локализоваться в любом участке сенсорного анализатора.

В зависимости от уровня повреждения различают рецепторные, проводниковые (при поражении нервных стволов, проводящих путей головного и (или) спинного мозга) и центральные (при поражении теменной доли головного мозга, в частности постцентральной извилины) механизмы расстройств чувствительности. К рецепторным расстройствам относят изменение порога чувствительности (гипо- и гиперсинтезация рецепторов) или количества (уменьшения или увеличения) рецепторов: экстерорецепторов (рецепторов кожи и слизистых оболочек, зрительных, слуховых, вкусовых, обонятельных рецепторов), проприорецепторов (рецепторов мышц, суставов и связок), интерорецепторов (рецепторов сосудов и внутренних органов). Торможение, либо блокаду проведения импульсов по аксонам расценивают как проводниковые расстройства чувствительности. Особую значимость имеют нарушения проведения возбуждения в восходящих (центростремительных) проводящих путях поверхностной и глубокой чувствительности (вентральном и латеральном спиноталамическом путях и лемнисковом

пути). Смещение порога чувствительности нейронов, приводящее к нарушению формирования ощущения, является частой причиной центральных расстройств чувствительности.

К типовым формам расстройств чувствительности относят: нарушение вида чувствительности (контактной, дистантной, интерорецепторной, экстерорецепторной), нарушение восприятия интенсивности раздражителя и нарушение адекватности ощущения вызвавшему его раздражению.

В зависимости от нарушения восприятия интенсивности раздражения различают полную потерю или отсутствие чувствительности (*анестезию*), снижение чувствительности (*гипестезию*) и повышение чувствительности (*гиперестезию*). По нарушению адекватности ощущения, вызвавшему его раздражителю различают следующие виды дизестезии. Это извращение чувствительности (*парестезия*), полистезия (ощущение действия множества раздражителей при воздействии одного реального фактора), гиперпатия (чрезмерная боль), синестезия (возникновение нескольких ощущений при раздражении одного органа чувств, в результате иррадиации возбуждения с нервных структур одной сенсорной системы на другую) и алодиния (восприятие неболевого воздействия как болевого). Нарушение чувствительности может быть общим, сочетанным и изолированным. Может возникать тотальная утрата всех видов чувствительности (тактильной, температурной, болевой и др.). При нарушении лишь отдельных видов чувствительности говорят о парциальной гипестезии или анестезии. В зависимости от характера и вида утраченной чувствительности различают обонятельную, тактильную анестезию, слуховую гипестезию или анестезию, болевую аналгезию, термическую (термоаналгезию), топогипо- и аналгезию при нарушении восприятия места воздействия раздражителя, астереогнозию (нарушение целостного объёмного восприятия свойств осязаемого предмета), а также потерю глубокой (проприоцептивной) чувствительности.

Весьма характерные изменения чувствительности наблюдаются при половинном (боковом) повреждении спинного мозга (синдром Броун–Секара): на стороне перерезки ниже ее исчезает глубокая чувствительность, в то время как температурная и болевая исчезают на противоположной стороне, поскольку проводящие пути, относящиеся к антеролатеральной системе, перекрещиваются в спинном мозге. Тактильная чувствительность частично нарушена с обеих сторон.

После полной перерезки спинного мозга происходит выпадение всех видов чувствительности (болевой, температурной, мышечно-суставной, тактильной и вибрационной), а также активных движений дистальнее места повреждения.

Особым видом ощущений, часто сопровождающим патологические процессы как в нервной системе, так и соме, является *боль*.

#### **8.4. БОЛЬ: ВИДЫ, ПРИЧИНЫ, МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ, ОСНОВЫ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ**

**Боль** — сложное психоэмоциональное неприятное ощущение, формирующееся под действием патогенного раздражителя и возникновения органических или функциональных нарушений в организме, реализующееся специальной сис-



темой болевой чувствительности и высшими отделами мозга, относящимися к психоэмоциональной сфере. Боль — не только особый психофизиологический феномен, но и важнейший симптом многих разных по природе заболеваний и патологических процессов, имеющий сигнальное и патогенное значение. Болевой сигнал обеспечивает мобилизацию организма для защиты от патогенного агента и охранительное ограничение функции поврежденного органа. Боль — постоянный спутник и важнейшее составляющее жизни человека. Боль — ценнейшее приобретение эволюции животного мира. Она формирует и активирует различные защитно-приспособительные реакции, обеспечивает восстановление нарушенного гомеостаза и его сохранение. Недаром есть крылатое выражение «Боль — сторожевой пес здоровья». Однако часто боль является компонентом патогенеза различных патологических процессов, участвует в формировании «порочных кругов», способствует утяжелению течения болезни, может сама быть причиной расстройств функций ЦНС, структурно-функциональных изменений и повреждения внутренних органов. Различают механизмы формирования боли (ноцицептивная система) и механизмы контроля чувства боли (антиноцицептивная система). Согласно современных взглядов, боль возникает вследствие привалирования активности ноцицептивной (аллогенной) системы над активностью постоянно функционирующей в здоровом организме антиноцицептивной (антиаллогенной) системы. Чувство боли формируется на разных уровнях ноцицептивной системы: от воспринимающих болевые ощущения чувствительных нервных окончаний до проводящих путей и центральных нервных структур. Предполагается наличие особых рецепторов боли, ноцицепторов, активизирующихся под воздействием специфических раздражителей, аллогенов (кинины, гистамин, ионы водорода, АХ, субстанция Р, КА и ПГ в высоких концентрациях).

Ноцицептивные раздражители воспринимаются:

- свободными нервными окончаниями, способными регистрировать воздействия разных агентов как болевые;
- специализированными ноцицепторами — свободными нервными окончаниями, активизирующимися только при действии специфических ноцицептивных агентов и аллогенов;
- чувствительными нервными окончаниями различных модальностей: механо-, хемо-, терморекцепторами и др., подвергающимися сверхсильным, зачастую разрушающим воздействиям.

Сверхсильное воздействие на чувствительные нервные окончания других модальностей также может вызывать болевые ощущения.

Проводниковый аппарат ноцицептивной системы представлен различными афферентными нервными путями, передающими импульсы с участием синапсов нейронов спинного и головного мозга. Передача болевой афферентной импульсации осуществляется с участием таких нервных трактов, как спиноталамических, лемнисковых, спиноретикулярных, спиномезэнцефальных, проприоретикулярных и др.

Центральный аппарат формирования чувства боли включает кору больших полушарий переднего мозга (первую и вторую соматосенсорные зоны), а также моторную область коры больших полушарий, структуры таламуса и гипоталамуса.

Чувство боли контролируют нейрогенные и гуморальные механизмы, входящие в состав антиноцицептивной системы. Нейрогенные механизмы антиноцицептивной системы обеспечиваются импульсацией от нейронов серого вещества гипокампа, покрышки мозга, миндалевидного тела, ретикулярной формации, отдельных ядер мозжечка, которая тормозит поток восходящей болевой информации на уровне синапсов в задних рогах спинного мозга и ядер среднего шва продолговатого мозга (*nucleus raphe magnus*). Гуморальные механизмы представлены опиоидергической, серотонинергической, норадренергической и ГАМКергической системами мозга. Нейрогенные и гуморальные механизмы антиноцицептивной системы тесно взаимодействуют друг с другом. Они способны блокировать болевую импульсацию на всех уровнях ноцицептивной системы: от рецепторов до ее центральных структур.

Различают *эпикритическую* и *протопатическую* боль.

*Эпикритическая* («быстрая», «первая») боль возникает в результате воздействия раздражителей малой и средней силы на рецепторные образования кожи и слизистых оболочек. Эта боль острая, непродолжительная, к ней быстро развивается адаптация.

*Протопатическая* («медленная», «тягостная», «длительная») боль возникает под действием сильных, «разрушительных», «масштабных» раздражителей. Ее источником обычно бывают патологические процессы во внутренних органах и тканях. Эта боль тупая, ноющая, долго сохраняется, имеет более «разлитой», диффузный характер по сравнению с эпикритической. К ней медленно развивается или вовсе не развивается адаптация.

Эпикритическая боль является результатом восхождения болевой импульсации по таламокортикальному пути к нейронам соматосенсорной и моторной областей коры больших полушарий мозга и возбуждения их, формирующих субъективные ощущения боли. Протопатическая боль развивается в результате активации главным образом нейронов таламуса и гипоталамических структур, что и обуславливает системный ответ организма на болевой стимул, включающий вегетативный, двигательный, эмоциональный поведенческий компоненты.

Только сочетанная, протопатическая и эпикритическая боль даёт возможность оценить локализацию патологического процесса, его характер, выраженность, масштаб.

По биологической значимости выделяют физиологическую и патологическую боль.

*Физиологическая* боль характеризуется адекватной реакцией нервной системы, во-первых, на раздражающие или разрушающие ткани стимулы, во-вторых, на воздействия, являющиеся потенциально опасными, а значит, предупреждающие об опасности дальнейших повреждений.

*Патологическая* боль характеризуется неадекватной реакцией организма на действие аллогенного раздражителя, возникающей при патологии центрального и периферического отделов нервной системы. Такая реакция формируется при

болевой афферентации при отсутствии части тела или возникающей в ответ на действие психогенных факторов.

Основные причины формирования патологической боли периферического происхождения:

- хронические воспалительные процессы;
- действие продуктов распада ткани (при злокачественных новообразованиях);
- хронические повреждения (сдавливание рубцами) и регенерация чувствительных нервов, демиелинизация и дегенеративные изменения нервных волокон, что делает их высокочувствительными к гуморальным воздействиям (адреналина,  $K^+$  и др.), на которые они не реагировали в нормальных условиях;
- формирование невринома — образований из хаотически разросшихся нервных волокон, окончания которых чрезмерно чувствительны к различным экзогенным и эндогенным воздействиям.

Уровни и факторы повреждения, приводящие к формированию патологической боли периферического происхождения:

- чрезмерное раздражение ноцицепторов;
- повреждение ноцицептивных волокон;
- повреждение спинномозговых ганглиев (гиперактивация нейронов);
- повреждение задних корешков.

Особенностью патогенеза патологической боли периферического происхождения является то, что ноцицептивная стимуляция с периферии может вызвать приступ боли в том случае, если она преодолевает «воротный контроль» в задних рогах спинного мозга, состоящий из аппарата тормозных нейронов роландовой (желатинозной) субстанции, который регулирует потоки входящей в задние рога и восходящей ноцицептивной стимуляции. Такой эффект может иметь место при интенсивной ноцицептивной стимуляции либо при недостаточности тормозных механизмов «воротного контроля».

Патологическая боль центрального происхождения возникает при гиперактивации ноцицептивных нейронов на спинальном и супраспинальном уровнях (дорзальные рога спинного мозга, каудальное ядро тройничного нерва, ретикулярная формация ствола мозга, таламус, кора головного мозга).

Гиперактивированные нейроны образуют генераторы патологически усиленного возбуждения. При формировании генератора патологически усиленного возбуждения в задних рогах спинного мозга возникает центральный болевой синдром спинального происхождения, в ядрах тройничного нерва — тригеминальная невралгия, в ядрах таламуса — таламический болевой синдром и др.

Возникший в афферентном входе (дорзальные рога спинного мозга или каудальное ядро тройничного нерва) генератор сам по себе не способен вызвать патологическую боль. Только при вовлечении в процесс высших отделов системы болевой чувствительности (таламус, ретикулярная формация ствола мозга, кора головного мозга) боль проявляется как синдром, как страдание. Тот отдел ноцицептивной системы, под влиянием которого образуется патологическая боль, играет роль первичной детерминанты. Из первично и вторично изменен-

ных образований системы болевой чувствительности формируется и закрепляется пластическими процессами ЦНС новая патологическая интеграция – патологическая алгическая система. Образования измененной ноцицептивной системы различных уровней составляют основной ствол патологической алгической системы. Уровни поражения ноцицептивной системы, ответственные за формирование патологической алгической системы, представлены в табл. 12.

Таблица 12

**Уровни и образования измененной ноцицептивной системы, составляющие основу патологической алгической системы**

<b>Уровни поражения ноцицептивной системы</b>	<b>Структуры измененной ноцицептивной системы</b>
Периферические отделы	Сенситизированные ноцицепторы, очаги эктопического возбуждения (поврежденные и регенерирующие нервы, демиелинизированные участки нервов, невринома); группы гиперактивированных нейронов спинальных ганглиев
Спинальный уровень	Агрегаты гиперактивных нейронов (генераторы) в афферентных ноцицептивных реле — в дорсальных рогах спинного мозга и в ядрах спинального тракта тройничного нерва (каудальное ядро)
Супраспинальный уровень	Ядра ретикулярной формации ствола, ядра таламуса, сенсомоторная и орбитофронтальная кора, эмоциогенные структуры

По патогенезу различают три основных вида болевых синдромов: соматогенные, нейрогенные, психогенные.

*Соматогенные болевые синдромы* возникают в результате активации ноцицептивных рецепторов в момент и после травмы, при воспалении ткани, опухолях, различных повреждениях и заболеваниях внутренних органов. Они проявляются развитием чаще эпикритической, реже протопатической боли. Боль всегда воспринимается в зоне повреждения или воспаления, однако она может выходить и за ее пределы.

*Нейрогенные болевые синдромы* возникают в результате значительных повреждений периферических и (или) центральных структур ноцицептивной системы. Они отличаются значительной вариабельностью, что зависит от характера, степени и локализации повреждения нервной системы. Развитие нейрогенных болевых синдромов обусловлено морфологическими, метаболическими и функциональными нарушениями в структурах ноцицептивной системы.

*Психогенные болевые синдромы* возникают в результате значительного психоэмоционального напряжения при отсутствии выраженных соматических расстройств. Психогенная боль часто проявляется развитием головных и мышечных болей и сопровождается отрицательными эмоциями, психическим перенапряжением, межличностными конфликтами и т. д. Психогенная боль может возникать как при функциональных (истерическом, депрессивном неврозе), так и при органических (шизофрении и других видах психозов) расстройствах ВНД.

К особым разновидностям клинических болевых синдромов относят каузалгию и фантомную боль. *Каузалгия* — приступообразная, усиливающаяся

жгучая боль в области повреждённых нервных стволов (обычно лицевого, тройничного, седалищного и др.). *Фантомная боль* формируется в сознании как субъективное болевое ощущение в отсутствующей части тела и возникает вследствие раздражения центральных концов перерезанных при ампутации нервов.

Боль в условиях затянувшейся патологии выступает в роли важного патогенетического фактора развития патологических процессов и заболеваний.

Среди других видов боли также выделяют проекционные, иррадиирующие, отраженные и головные боли.

Проекционные боли ощущаются в периферическом участке нерва, при раздражении его центрального (проксимального) участка.

Иррадиирующие боли возникают в области иннервации одной ветви нерва при наличии очага раздражения в зоне иннервации другой ветви этого же нерва.

Отраженные боли возникают в участках кожи, иннервируемых из того же сегмента спинного мозга, что и внутренние органы, где расположен очаг повреждения.

Головные боли отличаются очень большим разнообразием по характеру, типу, форме, интенсивности, длительности, тяжести, локализации с вовлечением как соматических, так и вегетативных реакций. К ним приводят многообразные расстройства мозгового и системного кровообращения, нарушения кислородного и субстратного обеспечения мозга, а также различные повреждения.

В современной медицинской практике с целью обезболивания используются подходы, направленные на снижение активности ноцицептивной системы и повышение активности антиноцицептивных систем. Для этого применяется этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия боли и следующие методы обезболивания:

- фармакологические (используются средства местного, общего и комбинированного обезболивания);
- психологические (внушение, самовнушение, гипноз и др.);
- физические (электроакупунктура, электронаркоз, электрофорез, диадинамические токи, горчичники, массаж);
- хирургические (иммобилизация костей при их переломах, вправление вывихов, удаление опухолей, желчных или почечных камней, иссечение соединительнотканых рубцов, при длительных нетерпимых болях проводят коагуляцию нервных структур, волокон — источника болевой афферентации).

## **8.5. НЕЙРОГЕННЫЕ РАССТРОЙСТВА ЛОКОМОТОРНЫХ ФУНКЦИЙ**

Нейрогенные расстройства локомоторных функций характеризуются патологическими изменениями количества движений, их темпа и координации. Формирование и регуляция двигательных актов человека обеспечиваются различными структурно-функциональными образованиями нервной системы на разных уровнях ее организации — коры головного мозга, подкорковых структур, мозжечка ствола мозга, сегментарного аппарата спинного мозга.

К анатомическим системам, осуществляющим регуляцию произвольных и непроизвольных (автоматических) движений, относятся пирамидная и экстрапирамидная системы, а также структуры, ответственные за регуляцию координации движений.

Регуляция сокращений поперечнополосатых мышц и произвольных движений осуществляется двигательным анализатором, расположенным преимущественно в лобной доле коры полушарий большого мозга, через двухнейронные пирамидные пути: корково-ядерный, связывающий центры с мотонейронами черепных нервов; корково-спинномозговые (передние неперекрещенные и боковые перекрещенные пирамидные пути), связывающие центры с мотонейронами спинного мозга.

Периферические мотонейроны расположены в передних рогах спинного мозга или в ядрах двигательных черепных нервов. Аксоны мотонейронов спинного мозга выходят из него в виде передних корешков и образуют периферические «двигательные» нервы, иннервирующие поперечнополосатые мышцы человека.

Регуляция сокращений скелетных мышц и непроизвольных автоматических движений осуществляется экстрапирамидной системой, состоящей из подкорковых ядер и стриопаллидарных проводящих путей. В контроле активности мотонейронов черепных нервов и спинного мозга наряду с указанными нервными структурами принимает участие мозжечок.

При повреждении первого нейрона *пирамидной системы* возникает центральный спастический паралич вследствие растормаживания  $\alpha$ -мотонейронов спинного мозга (вторых нейронов пирамидных путей). При повреждении второго нейрона пирамидной системы наблюдается периферический вялый паралич из-за устранения нервных локомоторных, в том числе, трофических влияний нервной системы на иннервируемые мышцы (см. «Нейрогенные расстройства трофики»).

В состав *экстрапирамидной системы* входят структуры базальных ганглиев (полосатое тело, бледный шар и чёрная субстанция), ретикулярной формации, а также красное ядро-спинномозгового и ретикулоспинального пути. Патологию *стриопаллидарной системы* (подкорковых ядер — часть экстрапирамидной системы) связывают часто с нарушением обмена и дисбалансом влияний АХ и (или) ДА (возможно образование генераторов патологически усиленного возбуждения). Расстройство двигательных функций при повреждении экстрапирамидной системы, в частности базальных ганглиев, также сопровождается эффектами растормаживания рефлексов, замыкающихся на нейронах спинного и продолговатого мозга, и проявляется:

- наличием гиперкинезов с повышением тонуса мышц и возникновением патологических поз;
- скованностью активных движений (возможно нарушение мимики до полной амимичности).

Оценивая виды нарушений чувствительности и реализации двигательных актов, их локализацию и распространённость, можно предположить топографию повреждения структур нервной системы. Это связано с анатомическими особенностями путей проведения сенсорной и моторной информации. Так, выпадение болевой и температурной чувствительности на стороне повреждения может быть

связано с повреждением периферического нерва, задних корешков или задних рогов спинного мозга. Выпадение болевой и температурной чувствительности на противоположных участках тела, а также мышечно-суставной чувствительности на стороне повреждения и дистальнее его вызывается повреждением переднебоковых столбов спинного мозга. После перерезки периферического нерва в иннервируемой конечности наблюдаются следующие изменения:

- атония, атрофия мышц;
- отсутствие активных движений (гипо- и арефлексия);
- выпадение всех видов чувствительности.

#### **Типовые формы нейрогенных расстройств локомоторной функции**

Наиболее распространёнными формами нарушений локомоторной (двигательной) функции нервной системы являются: гипокинезии (в том числе *акинезия*), гиперкинезии и атаксии.

**Гипокинезии** (от греч. *hypokinesia*, *hupo* — снижение, *kinesia* — движение) — класс типовых нейрогенных расстройств движений, характеризующийся ограничением объёма, количества и скорости движений, которые проявляются наличием параличей, парезов, скованностью активных движений.

По выраженности ограничения произвольных движений гипокинезии подразделяются на парезы и параличи.

*Парез* — это патологическое состояние, которое сопровождается уменьшением амплитуды, скорости, силы и количества произвольных движений.

Виды парезов:

- гемипарез — парез половины тела;
- монопарез — парез одной руки или ноги.

*Паралич* — патологическое состояние, при котором наблюдается полное отсутствие произвольных движений.

В зависимости от распространённости выделяют различные виды параличей (или парезов):

- моноплегия — паралич или парез одной конечности;
- параплегия — паралич или парез обеих рук или обеих ног;
- гемиплегия — паралич или парез левой или правой половины тела;
- триплегия — паралич или парез трёх конечностей;
- тетраплегия — паралич или парез рук и ног.

В зависимости от изменения тонуса мышц различают спастические, ригидные и вялые параличи.

При *спастических параличах* повышен тонус мышц, как правило, одной группы (например, сгибателей или разгибателей рук). Наблюдаются такие параличи при поражении центральных мотонейронов на любом участке кортико-спинального (пирамидного) пути.

При *ригидных параличах* длительно повышен тонус одной или нескольких групп мышц-антагонистов (отводящих и приводящих, сгибателей и разгибателей). Конечность длительно сохраняет приданную позу — «восковидная ригидность» при поражении экстрапирамидной системы.

*Вялый паралич* характеризуется снижением тонуса мышц в области иннервации повреждённого нервного ствола или центра.

По преимущественно поражённым нервным структурам выделяют параличи центральные, периферические, экстрапирамидные и нервно-мышечные (миастенические).

**Центральный (спастический) паралич**, т. е. паралич, возникающий вследствие поражения центральных (пирамидных) мотонейронов и (или) проводящих пирамидных путей двигательного анализатора (центральные параличи и парезы), клинически проявляется:

- гипо-, акинезией — ограничением или отсутствием активных движений;
- мышечной гипертонией — повышением тонуса мышц;
- гиперрефлексией — повышением сухожильных и надкостничных рефлексов;
- синкинезией — произвольными содружественными мышечными сокращениями и движениями, возникающими в парализованной конечности при осуществлении произвольных движений другой конечностью или иной частью тела;
- наличием патологических (сгибательных и разгибательных) рефлексов (Россолимо, Бабинского);
- отсутствием атрофии мышц.

Механизм повышения тонуса мышц, сухожильных и надкостничных рефлексов, как и появление патологических рефлексов, при центральном параличе обусловлен повышением активности мотонейронов передних рогов спинного мозга вследствие ослабления тормозных нисходящих влияний нейронов головного мозга.

**Периферический (вялый) паралич и парез** может возникнуть при повреждении следующих структур нервной системы: передних корешков спинного мозга, нервных сплетений,  $\alpha$ -мотонейронов спинного мозга, эффекторных волокон периферических нервов.

Клиническими признаками, проявлениями периферического паралича и пареза являются:

- акинезия (гипокинезия) — отсутствие или ограничение произвольных движений;
- атрофия мышц;
- атония (гипотония) — отсутствие или снижение мышечного тонуса;
- арефлексия (гипорефлексия) — отсутствие или снижение сухожильных и надкостничных рефлексов.

Атрофия мышц при периферическом параличе связана с выпадением нелокomotorных функций мотонейронов спинного мозга и трофического влияния мотонейронов на скелетную мускулатуру.

Экстрапирамидные (ригидные) параличи и парезы проявляются:

- *гипо-, акинезией* — ограничением или отсутствием произвольных («автоматизированных») движений;
- *повышением тонуса мышц по ригидному типу* (одной или нескольких групп мышц-антагонистов: отводящих и приводящих, сгибателей и разгибателей);



– *восковидной ригидностью* — длительным сохранением приданной конечности или туловищу позы при одновременном повышении тонуса сгибателей и разгибателей (ригидность мышц, отсюда название — ригидный паралич);

– *появлением постуральных, позотонических рефлексов*, наблюдающихся при изменении позы тела (нистагм глаз или головы при вращении телом); последние характерны для ранних месяцев жизни, с возрастом подавляются корой. Обусловлено нарушением регуляции установочных реакций, обеспечивающих автоматическое возвращение конечности в исходную позу при ее изменениях;

– *каталепсией* — длительным застыванием туловища или конечностей в приданном положении, снижением темпа и координации движения;

– *отсутствием патологических рефлексов* и гиперрефлексии (в отличие от центральных параличей).

**Гиперкинезии** (от греч. hyperkinesia, hyper — усиление, kinesia — движение) — класс типовых форм расстройств двигательных функций, выражающиеся в увеличении объема и количества произвольных движений, появлении насильственных, избыточных произвольных движений или сокращений отдельных мышц независимо от воли больного, причем эти движения лишены всякого физиологического смысла.

По локализации пораженных структур различают корковые, подкорковые и стволовые гиперкинезии, по распространённости процесса — местные или локальные (вовлечение одной группы мышц) и генерализованные (поочередное вовлечение различных групп мышц). Гиперкинезия проявляется в судорогах или дрожании.

*Судороги* — внезапно возникающие, приступообразные или постоянные произвольные сокращения мышц различной интенсивности, продолжительности и распространённости. Для гиперкинезов в форме судорог характерны большие локомоторные эффекты и значительные перемещения частей тела в пространстве. Различают судороги тонические, клонические и смешанные.

*Тонические судороги* — резкое и длительное (до нескольких десятков секунд) сокращение какой-либо мышцы или мышечных групп, что может быть вызвано поступлением нервного импульса большой продолжительности. Это, в свою очередь, обуславливает вынужденное насильственное изменение положения того участка тела, конечности, мышцы которых охвачены судорогой («застывание» туловища или конечностей в различных вынужденных положениях). Тонические судороги развиваются при чрезмерном возбуждении подкорковых структур, алкогольной интоксикации, отравлении окисью углерода, столбняке. К гиперкинезам, функциональную основу которых составляют тонические судороги, относят атетоз, первую фазу эпилептических судорог, опистотонус.

*Атетоз* — произвольные, стереотипные, медленные, червеобразные, вычурные движения, возникающие в результате одновременной длительной активации мышц агонистов и антагонистов (повышение тонуса и клонуса мышц); развивается при поражении стриопаллидарной системы, энцефалите, опухолях подкорковых отделов головного мозга.

Для гиперкинеза в форме *атетозных судорог* характерно тоническое медленное сокращение мышц и повышение их тонуса, главным образом в конечностях и преимущественно в пальцах.

Для первой стадии *эпилептических судорог* характерны генерализованные тонические судороги. Вторая стадия эпилептических судорог носит генерализованный, клонический, приступообразный характер.

*Описотонус* — крайняя степень выраженности тонических судорог; развивается при столбняке.

*Клонические судороги* — кратковременные и нерегулярные сокращения отдельных групп мышц, следующих друг за другом через сравнительно небольшие промежутки времени и характеризующиеся быстрой сменой состояния сокращения и расслабления той или иной группы мышц, значительным перемещением частей тела в пространстве. Нередко наблюдается смена тонических судорог клоническими и наоборот.

К гиперкинезам, функциональную основу которых составляют клонические судороги, относят тик, хорею, конвульсии, вторую фазу эпилептических судорог.

Для гиперкинеза в форме *тика* характерны быстрые, произвольные клонические, захватывающие одну или небольшое количество мышц, обуславливающих насильственные движения (мигание, прищуривание глаз, жестикуляция, подергивание плечами, головой), отличающиеся стереотипностью и постоянной локализацией места проявления. Имеет место при поражении экстрапирамидной системы, энцефалите, интоксикации, психических расстройствах.

Для гиперкинеза в форме *хореических судорог* характерно: быстрые, неритмичные, беспорядочные, насильственные сокращения различных групп мышц; постоянно меняющаяся локализация места проявления; клонический характер сокращения мышц; генерализация судорог. Хорея имеет место при длительной ишемии мозга, ревматическом энцефалите, атеросклеротическом поражении ЦНС, хорея Гентингтона.

*Конвульсии* — распространенные выраженные клонические судороги, которые возникают чаще всего в результате чрезмерного возбуждения коры больших полушарий или поражения структур пирамидной системы.

Для гиперкинеза типа *дрожания* (тремор) характерны слабо выраженные произвольные движения в виде ритмичных колебаний частей тела (головы, конечностей) или дрожь всего тела без больших локомоторных движений. В основе дрожания лежит переменное сокращение антагонистически действующих мышц вследствие попеременного усиления их тонуса. Известно два типа дрожания: паркинсоновское и интенционное.

*Паркинсоновский тип дрожания* может сочетаться с ригидностью мышц и гипокинезией. Наблюдается в спокойном состоянии, при произвольных движениях прекращается. Возникает при поражении ствола мозга, при органических поражениях головного мозга, расстройствах кровообращения в ЦНС, эндогенных интоксикациях, болезни Паркинсона. В механизме их развития имеет значение дефицит дофамина в базальных ганглиях.

*Интенционное дрожание*, наоборот, в покое отсутствует, возникает при произвольном движении и усиливается при приближении к цели, при соверше-

нии целенаправленного действия амплитуда дрожания увеличивается. Возникает при поражении зубчатого ядра и полушарий мозжечка.

*Атаксии* (от греч. *ataxia* — беспорядочность) — локомоторные расстройства, характеризующиеся нарушением пространственной и временной координации произвольных движений. Сила мышц при этом практически не изменяется.

## 8.6. НЕЙРОГЕННЫЕ РАССТРОЙСТВА ТРОФИКИ

Под *нервной трофикой* понимают трофические влияния нейрона, которые обеспечивают нормальную жизнедеятельность иннервируемых им структур — других нейронов и тканей. Нейротрофическое влияние является частным случаем трофических взаимодействий между клетками и тканями, клетками одной популяции (нейрон – нейрон) и разных популяции (нейрон – исполнительная клетка). В настоящее время в литературе господствующей является точка зрения, согласно которой каждый нейрон и иннервируемые им клетками составляют регионарную трофическую микросистему. Эта система функционирует как единое образование, единство обеспечивается межклеточным взаимодействием с помощью трофических факторов, называемыми трофогенами, или трофинами. Трофогены — вещества белковой и, возможно, нуклеиновой или другой природы, выделяются из окончаний аксона и поступают в синаптическую щель, из которой они перемещаются в иннервируемую клетку. К ним относятся вещества белковой природы, способствующие росту, дифференцировке нейронов, например, фактор роста нервов (Леви–Монтальчини), фактор роста фибробластов и другие разнообразные по своему составу и свойствам белки.

Нервно-трофическая функция может нарушаться как при поражении самой нервной системы, так и при патологических процессах в регулируемых органах. Это приводит к выраженным расстройствам в них обмена веществ, структуры и деятельности, которые проявляются, в частности, в форме дистрофии. Предполагают, что возникновение собственно нервно-трофических расстройств, т. е. связанных с нейроплазматическим током, возможно при уменьшении (прекращении) или увеличении поступления в регулируемые клетки трофогенов, а также в случае поступления ненормальных, патогенных трофических факторов или патотрофогенов. Трофогены либо непосредственно участвуют в структурно-метаболических процессах, либо воздействуют на генетический аппарат, вызывая экспрессию и супрессию соответствующих генов, с чем связаны долговременные и устойчивые изменения клетки.

Наиболее изученным механизмом нарушения нервной трофики клеток-мишеней является прекращение поступления в них трофических факторов, что имеет место при многих болезнях нервной системы, особенно при так называемых болезнях старости.

Нарушение трофической функции нервной системы составляет патогенетическую основу *нейродистрофического процесса*. Он может развиваться в нервной системе и в периферических органах и тканях. В типичном варианте нейродистрофический процесс развивается при денервационном синдроме.

Удачный методический прием для моделирования стандартных форм дистрофии и научно обоснованную интерпретацию им дал А. Д. Сперанский. Характерной особенностью денервированной ткани является упрощение структурной организации ее органелл, которые становятся похожими на эмбриональные.

При местной нейрогенной дистрофии, возникающей в результате нарушения локальной иннервации, обычно развивается прогрессирующий язвенный процесс. Кроме местной дистрофии, возможен генерализованный дистрофический процесс, который формируется при повреждении высших вегетативных центров. В этих ситуациях наблюдается поражение слизистой оболочки полости рта (язвы, афтозный стоматит), выпадение зубов, кровоизлияния в легких и очаговая пневмония, эрозии и кровоизлияния в слизистой желудка и кишечника. Вследствие ослабления внутриклеточной и клеточной регенерации такие язвенные процессы приобретают хронический рецидивирующий характер, имеют тенденцию к генерализации, нередко происходит отторжение органа или его участка. Такие однотипные изменения могут иметь место при разных хронических нервных поражениях, поэтому они получили название стандартной формы нервной дистрофии. Необходимо отметить, что механизмы развития нейрогенной дистрофии в разных органах нельзя свести только к дефициту трофогенов или изменению их свойств, хотя этот механизм, по-видимому, один из наиболее важных. Во всяком-случае многие проявления нейродистрофии при денервации воспроизводятся блокатором аксоплазматического тока колхицином.

При денервации большое значение может иметь выпадение действия на клетки-мишени соответствующего нейромедиатора и выключение или ослабление функции органа. Это связано с тем, что нейромедиаторы сами могут оказывать регулирующее влияние на образование и высвобождение трофогенов из нервных окончаний и клеток-мишеней через циклические нуклеотиды или другие вторичные мессенджеры. Кроме того, действие нейромедиаторов обязательно включает метаболический компонент, направленный на трофическое обеспечение усиленной функции клетки. Наконец, выпадение функции (например, поперечнополосатых мышц) или ее ослабление (при денервации) само по себе отражается на обмене веществ и приводит к атрофии вследствие бездеятельности.

Помимо выпадения трофических и нейромедиаторных влияний, в развитии нейрогенной атрофии и дистрофии несомненное значение имеют возникающие при этом расстройства органного кровообращения и микроциркуляции. В развитии нейрогенной дистрофии важную роль играет также и изменение реактивности денервированной ткани по отношению к эндокринным влияниям, действию тканевых гормонов, в частности, кининов и простагландинов, а также аутоиммунная реакция организма.

Таким образом, расстройства нервно-трофических влияний, нарушая гомеостатические механизмы, сопровождаются прогрессирующим угнетением и извращением метаболизма клеток и тканей со снижением их способности адекватно реагировать на повреждение, что приводит к снижению адаптивных возможностей организма, органов и тканей и в значительной мере определяет выраженность альтеративных изменений и вялость репаративных процессов.

## 8.7. НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Нарушение функции вегетативной нервной системы проявляется в появлении комплекса или отдельных признаков повышения активности того или иного отдела вегетативной нервной системы, которые зависят от функционального состояния вегетативных центров, расположенных в продолговатом мозге, таламусе и гипоталамусе, боковых рогах спинного мозга. Эти центры рассматриваются как общие вегетативные центры, имеющие прямые и обратные связи с корой больших полушарий. В одном и том же организме в зависимости от условий окружающей среды в разное время может преобладать активность различных центров вегетативной нервной системы. Так, повышение активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (*ваготония*) характеризуется: сужением зрачков, гиперсаливацией, потливостью, брадикардией, астматическим дыханием, усилением перистальтики, повышением секреции пищеварительных желез желудочно-кишечного тракта.

Длительная ваготония может привести к развитию таких патологических состояний, как гипотония, спастический запор, язвенная болезнь желудка и др. Людей с преобладанием активности парасимпатической нервной системы называют ваготониками.

Повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (*симпатикотония*) характеризуется: расширением зрачков, бронхов, гипосаливацией, уменьшением диуреза, тахикардией, повышением артериального давления, обменом веществ, повышенной раздражительностью и т. д.

Стойкая симпатикотония предрасполагает к развитию артериальной гипертензии и атоническому запору. Индивидуумов с преобладанием признаков симпатикотонии называют симпатотониками.

## 8.8. НАРУШЕНИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

К ним относят различные по характеру, тяжести течения и исходом виды неврозов, психопатий, психозов и др. Одной из наиболее распространенных форм патологии нервной системы являются неврозы.

*Невроз* — функциональное расстройство, обратимое нарушение ВНД. Чрезмерное возбуждение центров эмоций, возникающее под влиянием сильных, длительных или внезапных биологически, социально и личностно значимых раздражителей может привести к развитию стойкого нарушения ЦНС, нарушению отношений больного с окружающими людьми и средой обитания, т. е. к неврозу. Неврозы являются частыми спутниками психогенных состояний и болезней, часто это следствие затяжного стресса. Неврозы относят к «болезням цивилизации» и связывают широкую их распространенность с нарастающей урбанизацией населения, информационными перегрузками, уменьшением доли физического труда в жизни современного человека (с гиподинамией), воздействием на него неблагоприятных социально-бытовых факторов, многочисленных психотравмирующих ситуаций. В современных представлениях об этиологии и патогенезе

неврозов смыкаются три направления: биологическое (доминирующее значение отводится наследственности), личностно-психологическое (превалирует психогенная оценка ситуаций, стрессы) и бихевиористское (акцент на особенностях поведения человека в различных жизненных ситуациях).

С точки зрения патологической физиологии, невроз является типовым патологическим процессом, типовой формой патологии нервной системы. Он возникает в результате перенапряжения и срыва ВНД под влиянием разнообразных воздействий, адекватность ответов на которые не обеспечивается её функциональными возможностями. Патогенетическую основу неврозов составляют нарушения силы, подвижности и уравновешенности основных нервных процессов — возбуждения и торможения либо их столкновение («сшибка») в одно и то же время и в одних и тех же структурах головного мозга.

Экспериментальное воспроизведение неврозов основывается на принципе постановки перед животным заведомо непосильной задачи. Приёмы моделирования экспериментального невроза при развитии хронического стресса были разработаны ещё в лаборатории И. П. Павлова. В его лаборатории была установлена зависимость вероятности возникновения и особенностей развития невроза от особенностей ВНД. Были разработаны такие виды экспериментальных неврозов как: невроз с преобладанием процесса возбуждения или торможения, невроз с патологической подвижностью нервных процессов. Изучая роль особенности ВНД в возникновении неврозов было установлено, что наиболее подвержен невротическим расстройствам слабый тип — меланхолики. Для них характерны быстрая истощаемость нервных процессов, слабость внутреннего коркового торможения и пассивность реакции на воздействие. Нередко формируются неврозы с развитием торможения и пассивно-оборонительных реакций. У холериков возникают неврозы возбудительного типа с формированием активно-поисковых реакций. Флегматик характеризуется развитием невроза возбудительного типа с патологической подвижностью нервных процессов. Сангвиник наиболее устойчивый тип к воспроизведению неврозов. Повышение силы раздражителя и повторение воздействий могут привести к возникновению невроза.

Общепринятой классификации неврозов в настоящее время не имеется. Традиционно, к основным клиническим формам неврозов относят: невротический (неврастения), истерический (истерия), невроз навязчивых состояний.

*Неврастения* — заболевание, проявляющееся нервно-психической слабостью (астенический синдром). Она является наиболее распространенной формой невроза и встречается при различных нервно-психических и соматических заболеваниях.

Основной причиной ее развития считается диссоциация («конфликт») между требованиями к самому себе (как правило, завышенными) и невозможностью их реализовать. Это обуславливает перенапряжение и срыв процесса коркового возбуждения.

Клинически проявляется: вегетативными расстройствами (например, нарушениями ритма сердца, гипо- или гипертензивными реакциями, желудочно-кишечными расстройствами, повышенной потливостью); повышенной возбудимостью, утомляемостью, несдержанностью, нетерпеливостью; расстройствами

внимания, нарушением его концентрации; снижением работоспособности, вялостью; неустойчивостью настроения, нередко подавленностью; расстройствами сна (нарушение засыпания, беспокойный сон, неприятные сновидения); сексуальными нарушениями (например, снижение сексуального влечения, импотенция).

Все это приводит к нарушениям интеллектуальной, эмоциональной, волевой, психической и поведенческой деятельности человека.

*Истерия* (истерический невроз) — заболевание, проявляющееся функциональными психическими, соматическими и неврологическими расстройствами и характеризующееся большой внушаемостью и самовнушаемостью больных.

Наиболее частой причиной ее развития является диссоциация («конфликт») между завышенными требованиями личности к окружающим и невозможностью их реализовать или достичь. Последнее обусловлено недооценкой или игнорированием реальных условий и (или) требований других людей.

Это заболевание наиболее часто развивается у женщин и проявляется истерическими припадками, вегетативными и сенсомоторными нарушениями при сохранении сознания и реакциях на внешнюю обстановку.

*Невроз навязчивых состояний* — заболевание, характеризующееся мыслями, воспоминаниями, сомнениями, возникающими на фоне ясного сознания. Навязчивые состояния касаются интеллектуальной (обсессии), эмоциональной (фобии) и моторной (импульсии) сфер.

Причиной развития заболевания также считается диссоциация («конфликт») между желаниями, стремлениями, потребностями личности и невозможностью их реализации по моральным или иным соображениям. При этом в коре головного мозга формируется патологический очаг возбуждения. Все разновидности навязчивых состояний характеризуются повторяющимся чувством страха, боязни, фобии чего-либо или кого-либо, определенных предметов, деятельности, определенных ситуаций. Наиболее частыми видами являются: социальные фобии — повторяющаяся абсурдная боязнь, страх оказаться в затруднительном или унижительном положении в обществе: во время общественного выступления, чтения лекций, на экзамене, в гостях; обсессивно-компульсивные расстройства — навязчивые, повторяющиеся, «лезущие» в голову идеи, мысли, «приказы» совершить то или иное действие (человек сопротивляется этому, осознавая и боясь нежелательности, абсурдности и бессмысленности такого действия).

*Психозы* — стойкая органическая патология корковых отделов ЦНС, которая различается по этиологии, патогенезу и клинике, и сопровождается болезненными расстройствами психики. Они проявляются неадекватным отражением окружающего мира и нарушением поведения и психической деятельности. Психозы сопровождаются возникновением различных по характеру и интенсивности галлюцинаций, бреда, психомоторных и аффективных расстройств. Выделяют следующие виды психозов: шизофрения, маниакально-депрессивный, инволюционный, реактивный и психопатических синдромов — параноидальные, бредовые, поранойальные, эмоциональные и др.

Одним из наиболее распространённых исходов патологических процессов в нервной системе являются следовые реакции, которые имеют важное значение и в развитии патологии нервной системы.

## 8.9. СЛЕДОВЫЕ РЕАКЦИИ И ИХ РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

*Следовые реакции* — это реакции организма или его органов и систем на основе структурно-функционального следа, сохранившегося от бывшего саногенетического и патологического процессов. Они представляют собой общебиологическую категорию, поскольку присущи всем живым системам. Следовые реакции могут осуществляться на всех структурно-функциональных уровнях организма, начиная с клетки и внутриклеточных органелл и кончая образованиями и системами головного мозга. Механизмы их осуществления и особенности их проявления определяются структурно-функциональными процессами, осуществляющимися на каждом уровне.

Основой следовых реакций являются структурно-функциональные изменения, сохраняющиеся после каждого физиологического процесса. В норме следовые реакции лежат в основе памяти, саногенетических защитных и иммунных механизмов, в патологии на их основе воспроизводятся черты бывших патологических процессов.

Степень и характер воспроизведения патологических изменений зависят от ряда причин и, прежде всего, от времени, прошедшего после исчезновения клинических признаков заболевания (клиническое выздоровление), природы вторичного патогенного агента, вызвавшего воспроизведение признаков прошедшего патологического процесса. Чем меньше времени прошло после наступления клинического выздоровления, тем полнее могут быть воспроизведены признаки прошлых патологических изменений. Эта закономерность обусловлена тем, что с течением времени после выздоровления ослабляются сохранившиеся патологические изменения, а саногенетические пластические процессы, которые обеспечивают развитие и закрепление состояния здоровья, становятся более мощными и резистентными.

Прошедший патологический процесс не воспроизводится полностью новыми патогенными воздействиями. Полное воспроизведение возможно только в том случае, если природа вторичного патогенного агента будет такая же, как и природа первичного агента, вызвавшего данный патологический процесс. Но в этом случае, по существу, воспроизведения бывшего патологического процесса нет, есть облегченное возникновение того же заболевания. Патогенные агенты другой природы могут вызывать появление лишь отдельных признаков прошедшего патологического процесса. Так, если крысе, переболевшей местным столбняком (локальная экстензорная мышечная ригидность, вызванная введением в мышцу задней конечности столбнячного токсина, нарушающего торможение двигательных нейронов спинного мозга), ввести подкожно фенол, который активизирует двигательные нейроны спинного мозга, то на фоне эффектов фенола (тремор конечностей, головы и туловища) возникает повышение экстензорного тонуса бывшей «столбнячной» лапы и последняя вытягивается в экстензии, но характерной для столбняка ригидности не возникает.



Этот опыт является моделью появления признаков бывшего патологического процесса (экстензия лапы) в клинической картине нового патологического процесса (фенольный тремор). Если бы не была известна история этого опыта, то можно было бы сделать неверное заключение, что фенол вызывает тремор всех мышц и экстензию одной из задних конечностей.

Приведенные данные наглядно свидетельствуют о важности анамнеза и знания истории больного организма для постановки правильного диагноза. Они говорят о том, что в клинической картине текущего патологического процесса могут проявляться жизненный опыт и перенесенные заболевания индивидуума.

Патологические следовые эффекты в тканях и системах организма могут быть механизмом известного феномена — «место наименьшего сопротивления» (*locus minoris resistentiae*), которым являются структуры, недавно перенесшие патологические изменения.

**Исходом патологических процессов в нервной системе** может быть:

- усиление или появление нового патологического процесса;
- формирование устойчивого патологического состояния — переход в заболевание;
- ослабление патологического процесса;
- выздоровление (с восстановлением метаболизма, структуры и функции нервной системы).

## 8.10. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ НЕРВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Терапия нервных расстройств должна быть комплексной и включать этиотропное, патогенетическое, саногенетическое и симптоматическое лечение.

*Этиотропная терапия* направлена на устранение или снижение патогенного действия причинного фактора и неблагоприятных внешних и внутренних условий, вызвавших конкретную патологию нервной системы и существенно влияющих на ее развитие и исход.

*Патогенетическая терапия* призвана разорвать цепь различных звеньев патогенеза развития того или иного заболевания нервной системы. Для этого используют заместительную, стимулирующую, тормозящую и корригирующую терапии с целью ослабления или ликвидации изменений (нарушений) в нервной системе, составляющих основу дисрегуляторной, дискоординирующей и дезинтегрирующей патологии.

Лечебное воздействие должно быть направлено на ослабление и устранение присущих поврежденной нервной системе механизмов эндогенезации той или иной нейрогенной патологии.

Учитывая стадийность развития нейрогенной патологии, рациональная патогенетическая терапия должна быть адекватной каждой ее стадии с учетом конкретных расстройств и механизмов развития.

Например, применение оксигенации при ишемии мозга целесообразно лишь на инициальном этапе этой патологии и обязательно с учетом состояния антиоксидантной системы. На стадии же развившегося ишемического повреждения мозга трансфузия и оксигенация не только бесполезны, но и вредны, ибо

они усиливают повреждения нейронов в результате активизации процессов ПОЛ, значительного увеличения свободных радикалов, а также чрезмерного образования глутамата, NO и других веществ, обладающих выраженным патогенным действием. На данном этапе патологического процесса необходимо вести интенсивную борьбу с энергетическим дефицитом, предупреждать или ослаблять расстройства метаболизма (особенно ацидоз, избыток продуктов ПОЛ, свободных радикалов и др.) и различных функций мозга; подавлять активность патологических систем и патологическую активность мозга; срочно переводить его в состояние гипобиоза для сохранения жизнеспособности и возможности полноценного последующего восстановления.

В зависимости от механизмов возникновения и развития той или иной патологии нервной системы назначают соответствующую патогенетическую терапию:

- при возникновении генератора патологически усиленного возбуждения и прогрессировании его деятельности назначают средства, избирательно или неизбирательно подавляющие гиперактивность нейронов;

- развитию патологических систем применяют пути и средства, ослабляющие и прекращающие их детерминанты, положительные связи между звеньями сформированной патологической системы или между различными патологическими системами;

- появлению патологических систем необходимо активизировать соответствующие антисистемы (антиноцицептивную, антиэпилептическую и др.);

- возникновении расстройств нервной регуляции необходимо направить лечебные усилия на ликвидацию не только патологической системы, но и основного патологического процесса или заболевания, а также на нормализацию деятельности нарушенных центральных, афферентных и эфферентных звеньев патологической системы и органов-мишеней.

В комплексную патогенетическую терапию должны также входить традиционные и нетрадиционные методы лечения, направленные в том числе на ослабление или ликвидацию трофических расстройств. Комплексная и сочетанная терапия различных нарушений нервной системы должны быть направлены, прежде всего, на нормализацию базисных патогенетических механизмов.

*Саногенетическая терапия* направлена на активизацию компенсаторно-приспособительных и восстановительных процессов и механизмов, реализующихся на разных уровнях организации организма. Ее осуществляют путем применения различных методов и средств, активизирующих репаративные процессы и повышающих адаптивные и резистогенные возможности организма.

*Симптоматическая терапия* призвана, как правило, ослабить или ликвидировать те или иные второстепенные объективные и субъективные нарушения, вызванные как основным заболеванием, так и сопутствующими болезнями, патологическими состояниями, патологическими процессами или патологическими реакциями. Для этого, в частности, используют лечебные средства, направленные на борьбу с головными болями, отеками, анемиями, артериальной или венозной гипертензией, ишемией, стазами, тромбогеморрагическими расстройствами, рвотой, диареей и др. К симптоматической терапии могут быть отнесены мероприятия, направленные на нормализацию измененных различных функций

того или иного органа-мишени или той или иной физиологической и функциональной системы.

Репозиторий БГМУ

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	3
Список сокращений.....	4
Раздел 1. ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ.....	8
1.1. Введение .....	8
1.2. Патология системы эритронов .....	8
1.2.1. Качественные изменения эритроцитов.....	8
1.2.2. Количественные изменения эритроцитов .....	12
1.2.3. Анемии. Виды. Общая характеристика. Принципы терапии .....	13
1.3. Патология системы лейконов .....	24
1.3.1. Качественные изменения лейкоцитов.....	24
1.3.2. Количественные изменения лейкоцитов .....	25
1.4. Гемобласты. Лейкозы .....	33
1.4.1. Общая характеристика, принципы классификации.....	33
1.4.2. Острые лейкозы.....	39
1.4.3. Хронические лейкозы.....	46
1.4.4. Принципы терапии лейкозов .....	50
1.5. Патология тромбоцитов .....	51
1.5.1. Тромбоцитозы. Общая характеристика. Принципы терапии .....	51
1.5.2. Тромбоцитопении. Общая характеристика. Принципы терапии .....	52
1.5.3. Тромбоцитопатии. Общая характеристика. Принципы терапии .....	53
1.6. Патология гемостаза.....	55
1.6.1. Геморрагический синдром.....	56
1.6.2. Тромботический синдром .....	60
1.6.3. Нарушения гемостаза сосудистого (вазопатии) и смешанного генеза .....	62
1.6.4. Принципы терапии нарушений гемостаза.....	63
1.7. Нарушения объема крови и соотношения форменных элементов и плазмы крови .....	64
1.7.1. Общая характеристика нарушений объема крови .....	64
1.7.2. Кровопотеря: причины, механизмы развития, проявления и принципы терапии .....	66
Раздел 2. ПАТОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ .....	69
2.1. Недостаточность кровообращения.....	69
2.2. Сердечная недостаточность .....	72
2.2.1. Острая левожелудочковая недостаточность .....	76
2.2.2. Острая правожелудочковая недостаточность .....	77
2.2.3. Ишемическая болезнь сердца. ....	78
2.2.4. Хроническая сердечная недостаточность.....	90
2.3. Принципы терапии сердечной недостаточности .....	95
2.4. Нарушения ритма сердца (аритмии).....	96
2.4.1. Общая характеристика, этиология и патогенез аритмий .....	96
2.4.2. Аритмии, возникающие в результате нарушения автоматизма .....	105
2.4.3. Аритмии, возникающие в результате нарушений проводимости.....	109
2.4.4. Аритмии, возникающие в результате сочетанных нарушений возбудимости и проводимости миокарда.....	113
2.4.5. Принципы терапии нарушений ритма сердца.....	118
2.5. Нарушения регуляции сосудистого тонуса и системного артериального давления .....	119

2.5.1. Расстройства сосудистого тонуса.....	119
2.5.2. Нарушения регуляции уровня системного артериального давления.....	119
2.6. Патология мозгового кровообращения.....	135
2.6.1. Общая характеристика мозгового кровообращения и механизмов его регуляции.....	135
2.6.2. Патологические реакции артерий мозга.....	137
2.6.3. Нарушения мозгового кровообращения.....	139
2.6.4. Принципы терапии расстройств мозгового кровообращения.....	143
Раздел 3. ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ.....	145
3.1. Общая характеристика расстройств внешнего дыхания.....	145
3.2. Нарушения вентиляции легких.....	147
3.2.1. Обструктивные нарушения дыхания.....	147
3.2.2. Рестриктивные нарушения дыхания.....	149
3.3. Нарушения кровообращения в легких.....	153
3.3.1. Легочная гипо- и гипертензия.....	154
3.4. Нарушения вентиляционно-перфузионных отношений.....	155
3.5. Нарушения диффузии газов через альвеолярно-капиллярные мембраны....	156
3.6. Недостаточность внешнего дыхания.....	160
3.7. Респираторный дистресс-синдром.....	163
3.8. Нарушения дыхательных функций легких.....	166
3.9. Принципы профилактики и терапии патологии внешнего дыхания.....	167
Раздел 4. ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ.....	169
4.1. Общая этиология расстройств пищеварения.....	169
4.2. Нарушения пищеварения в полости рта.....	171
4.3. Нарушения пищеварения в желудке.....	175
4.3.1. Расстройства моторной функции желудка.....	175
4.3.2. Расстройства секреторной функции желудка.....	176
4.3.3. Расстройства всасывания в желудке.....	178
4.3.4. Нарушения барьерной и защитной функции желудка.....	178
4.4. Язва желудка и двенадцатиперстной кишки.....	178
4.5. Расстройства пищеварения в кишечнике.....	185
4.5.1. Энтеропатии (энтериты): виды, механизмы развития, проявления.....	185
4.5.2. Колиты: виды, механизмы развития, проявления.....	191
4.6. Принципы профилактики и терапии основных расстройств системы пищеварения.....	193
Раздел 5. ПАТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ.....	197
5.1. Общая характеристика патологии печени.....	197
5.2. Печеночная недостаточность.....	199
5.3. Основные синдромы при патологии печени.....	202
5.3.1. Синдром желтухи.....	202
5.3.2. Синдром холестаза.....	206
5.3.3. Портальная гипертензия.....	209
5.3.4. Печеночная кома.....	212
5.4. Принципы профилактики и терапии основных синдромов и заболеваний печени.....	213
Раздел 6. ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК.....	215
6.1. Нефропатии: общая характеристика патологических процессов в почках...	215
6.2. Основные механизмы нарушений экскреторной функции почек.....	218
6.2.1. Нарушения клубочковой фильтрации.....	218

6.2.2. Нарушения канальцевой реабсорбции, экскреции и секреции .....	219
6.3. Почечные синдромы.....	220
6.3.1. Изменения количества мочи (диуреза) .....	220
6.3.2. Изменения относительной (удельной) плотности мочи .....	221
6.3.3. Изменения качественного состава мочи.....	221
6.3.4. Изменения ритма мочеиспускания.....	226
6.4. Внепочечные синдромы .....	226
6.4.1. Отеки .....	226
6.4.2. Артериальная гипертензия.....	227
6.4.3. Анемия .....	228
6.4.4. Нарушения гемокоагуляции .....	228
6.5. Типовые формы патологии почек. Гломерулопатии.....	228
6.5.1. Нефриты.....	228
6.5.2. Пиелонефрит .....	231
6.5.3. Нефротический синдром (нефроз) .....	232
6.5.4. Почечная недостаточность.....	234
6.5.5. Почечно-каменная болезнь (нефролитиаз).....	243
6.6. Принципы терапии патологии почек .....	244
<b>Раздел 7. ПАТОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ.....</b>	<b>245</b>
7.1. Общая характеристика эндокринной системы и механизмов ее регуляции.....	245
7.2. Эндокринопатии: виды, принципы классификации .....	249
7.3. Общая этиология и патогенез эндокринных расстройств .....	250
7.4. Типовые формы нарушений функций отдельных эндокринных органов и систем .....	254
7.4.1. Патология гипоталамо-гипофизарной системы.....	254
7.4.2. Патология надпочечников .....	260
7.4.3. Патология щитовидной железы.....	264
7.4.4. Патология паращитовидных желез .....	269
7.4.5. Сахарный диабет .....	271
7.5. Принципы терапии эндокринных расстройств .....	275
<b>Раздел 8. ПАТОЛОГИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ .....</b>	<b>277</b>
8.1. Общая этиология нарушений деятельности нервной системы .....	277
8.2. Общий патогенез нарушений деятельности нервной системы .....	279
8.2.1. Патология нейрона .....	279
8.2.2. Типовые патологические процессы в нервной системе .....	280
8.2.3. Расстройства интегративной деятельности нервной системы .....	282
8.3. Нейрогенные расстройства чувствительности.....	285
8.4. Боль: виды, причины, механизмы формирования, основы обезболивания.....	286
8.5. Нейрогенные расстройства локомоторных функций.....	291
8.6. Нейрогенные расстройства трофики.....	296
8.7. Нарушения функции вегетативной нервной системы.....	298
8.8. Нарушения высшей нервной деятельности.....	299
8.9. Следовые реакции и их роль в патологии нервной системы.....	301
8.10. Принципы терапии нервных расстройств .....	303

Учебное издание

**Висмонт Франтишек Иванович**  
**Степанова Наталья Александровна**  
**Кучук Элеонора Николаевна и др.**

# **ЧАСТНАЯ ПАТОЛОГИЯ**

Курс лекций

Ответственный за выпуск Ф. И. Висмонт  
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 28.05.14. Формат 60×84/16. Бумага писчая.  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 17,9. Уч.-изд. л. 20,8. Тираж 150 экз. Заказ 562.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.